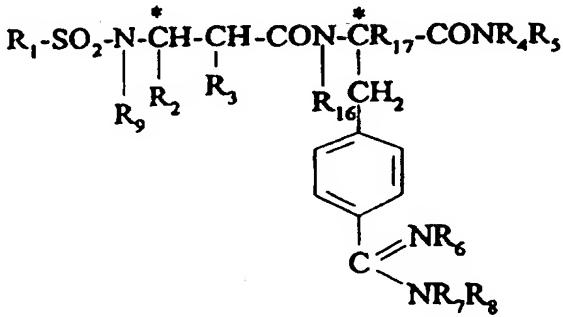




DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets⁶ : C07D 233/26, A61K 31/415, C07D 295/18, C07C 311/19, C07D 233/24, 239/06, 401/12, 403/10, 403/12, 207/48, 215/36, C07C 311/20		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/25315 (43) Date de publication internationale: 17 juillet 1997 (17.07.97)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/00026 (22) Date de dépôt international: 7 janvier 1997 (07.01.97) (30) Données relatives à la priorité: 96/00269 11 janvier 1996 (11.01.96) FR		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): FERRARI, Bernard [FR/FR]; Chemin des Pérayrols, F-34270 Les Matelles (FR). GOUGAT, Jean [FR/FR]; 8, lotissement Le Rio, F-34790 Grabels (FR). MUNEAUX, Claude [FR/FR]; 266, chemin des Pérayrols, F-34270 Les Matelles (FR). MUNEAUX, Yvette [FR/FR]; 266, chemin des Pérayrols, F-34270 Les Matelles (FR). PERREAUT, Pierre [FR/FR]; 110, allée des Peupliers, F-34980 Saint-Clément-de-Rivière (FR). PLANCHENAUT, Claudine [FR/FR]; 9, rue du Mas-Neuf, F-34680 Saint-Georges-d'Orques (FR).		Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avec revendications modifiées.</i>	
(74) Mandataire: LE GUEN, Gérard; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, F-75441 Paris Céde 09 (FR).			
(54) Title: NOVEL N-(ARYLSULPHONYL)AMINO ACID DERIVATIVES HAVING BRADYKININ RECEPTOR AFFINITY (54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE N-(ARYLSULFONYL)AMINOACIDES AYANT UNE AFFINITE POUR LES RECEPTEURS DE LA BRADYKININE			
(57) Abstract <p>Compounds of formula (I), wherein R₁ to R₉, R₁₆ and R₁₇ are as defined in claim 1, are disclosed. The compounds are pharmacologically active.</p>			
(57) Abrégé <p>L'invention concerne des composés de formule (I) dans laquelle R₁ à R₉, R₁₆ et R₁₇ sont tels que définis à la revendication (1). Ces composés sont pharmacologiquement actifs.</p>			
 (I)			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lithuanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

NOUVEAUX DERIVES DE N-(ARYLSULFONYL)AMINOACIDES AYANT UNE AFFINITE POUR LES RECEPTEURS DE LA BRADYKININE

La présente invention a pour objet des nouveaux dérivés de N-(arylsulfonyl)aminoacides, leur préparation, les compositions pharmaceutiques en contenant.

Ces composés présentent une affinité pour les récepteurs de la bradykinine (BK). La bradykinine est un nonapeptide appartenant comme le decapeptide kallidine à la classe des kinines et qui montre une activité physiologique dans le domaine cardiovasculaire et comme médiateur dans l'inflammation et la douleur. On distingue plusieurs récepteurs de la bradykinine : les récepteurs B₁ et B₂ (D. Regoli et al., Pharmacol. Rev., 1980, 32, 1-46). Plus précisément, les récepteurs B₂ sont les récepteurs de la bradykinine et de la kallidine : ils sont prédominants et on les trouve normalement dans la plupart des tissus ; les récepteurs B₁ sont les récepteurs spécifiques de la [des-Arg⁹] bradykinine et de la [des-Arg¹⁰] kallidine : ils sont induits au cours des processus inflammatoires.

Les récepteurs de la bradykinine ont été clonés pour différentes espèces, notamment pour l'espèce humaine : récepteur B₁ : J.G. Menke et al., J. Biol. Chem., 1994, 269 (34) 21583-21586 ; récepteur B₂ : J.F. Hess, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1992, 184, 260-268.

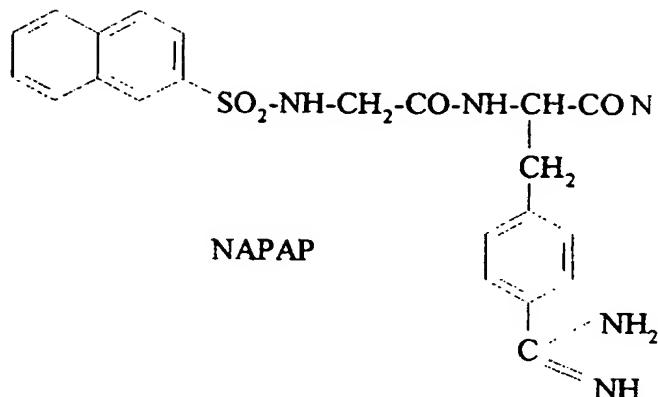
Les revues : Drug News and Perspectives, 1994, 7 (10), 603-611 et Exp. Opin. Ther. Patents, 1995, 5 (4), 331-340, font le point sur les antagonistes des récepteurs de la bradykinine. De nombreux antagonistes décrits ont des structures peptidiques. Comme antagonistes des récepteurs de la bradykinine, on peut citer en particulier le HOE-140 (F.J. Hock, Brit. J. Pharmacol. 1991, 102, 769-773) pour le récepteur B₂ et la [des-Arg⁹, Leu⁸] bradykinine pour le récepteur B₁ (M.N. Perkins et al., Pain, 1993, 53, 191-197). Récemment un antagoniste du récepteur B₂ de structure non peptidique le SR 173657 a été décrit dans Archiv Pharmacol., 1996, Suppl. 1, 354 (4), R6.

Selon la présente invention, on a maintenant trouvé une nouvelle famille de composés présentant une affinité pour les récepteurs de la bradykinine, il s'agit de dérivés de N-(arylsulfonyl)aminoacides.

Parmi les dérivés de N-(arylsulfonyl)aminoacides, certains sont connus et présentent différentes activités pharmacologiques. Ainsi des composés à activité antithrombotique sont décrits dans les brevets ou demandes de brevet européennes EP 558 961, EP 236 163, EP 236 164, allemandes DD 155 954, DE 4 115 468, internationale WO 9 216 549. Dans ce domaine d'activité le NAPAP, dérivé de N-(naphthylsulfonyl)glycine de formule :

5

NAPAP

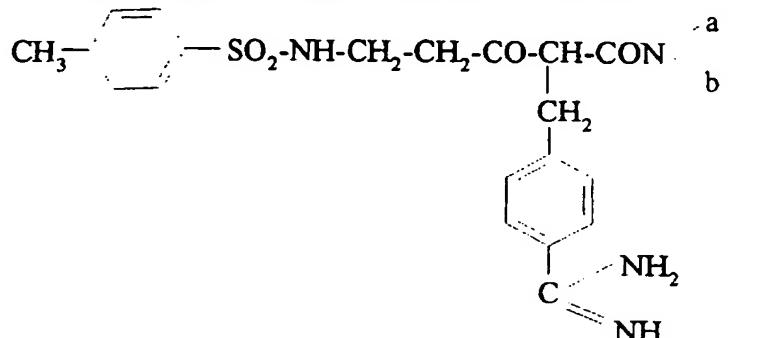


10

est décrit dans *Pharmazie*, 1987, 42 (5), 346.

15

De plus, des dérivés de N-tosyl-β-alanine de formule :



20

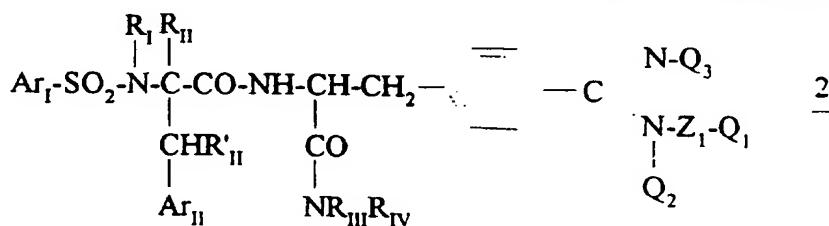
dans laquelle a et b ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un cycle tel que pipéridine, pyrrolidine ou morpholine, sont décrits dans *Pharmazie*, 1984, 39 (5), 315-317.

25

De même, des dérivés de N-(arylsulfonyl)proline ont été cités comme inhibiteurs de la thrombine dans *Pharmazie*, 1986, 41 (4), 233-235 et *Pharmazie*, 1987, 42 (2), 114-116.

Par ailleurs, la demande de brevet EP 614 911 décrit des composés de formule :

30



dans laquelle notamment :

35

- Ar_1 représente un naphtyle, un phényle, un quinolyle, un isoquinolyle, éventuellement substitués ;
- Ar_{II} représente un phényle ou un thiényle éventuellement substitués ;
- $\text{R}_1, \text{R}_{\text{II}}, \text{R}'_{\text{II}}$ représentent indépendamment l'un de l'autre H ou $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle ;

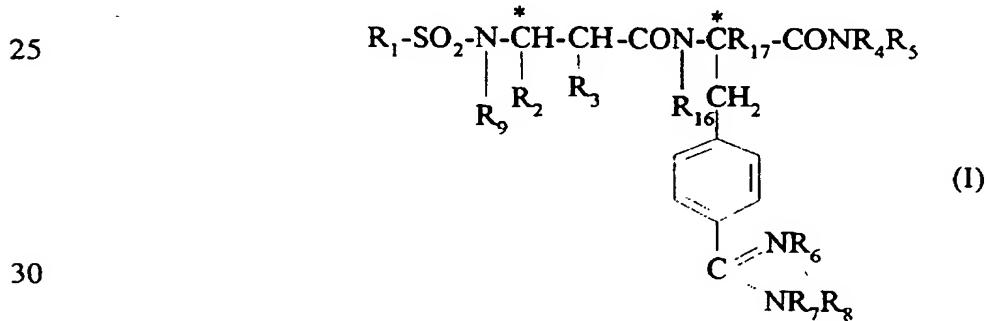
- ou R_I ne représente rien et N est lié à Ar_{II} et éventuellement R_{II} et R'_{II} forment une double liaison ;
- ou R_I ou R_{II} est lié à Ar_{II} et représente un (C_1 - C_3)alkylène ;
- R_{III} et R_{IV} identiques ou différents représentent H, (C_1 - C_4)alkyle ou forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle en (C_5 - C_7) ;
- Z_1 représente un (C_1 - C_{12})alkylène ;
- Q_1 représente méthyle, amino, (C_1 - C_4)alcoxycarbonylamino, (C_1 - C_4)alkylamino, di(C_1 - C_4)alkylamino, pyrrolidinyle, pipéridino, morpholino, pipérazinyle, (C_1 - C_4)alkyl-4-pipérazinyle, amidino, (C_1 - C_4)alkylamidino, guanidino, (C_1 - C_4)alkylguanidino, pyridyle, imidazolyle, pyrimidinyle, indolyle, hydroxy, (C_1 - C_4)alcoxy, (C_2 - C_8)alcoxycarbonyle, amino(C_1 - C_4)alkyl-N-(C_1 - C_4)alkylamino, carbamoyle ou phényle éventuellement substitué ;
- Q_2 représente H ou (C_1 - C_4)alkyle ;
- Q_3 représente H ou (C_1 - C_4)alkyle ou Q_1 et Q_3 sont liés pour former un hétérocycle et représentent ensemble (C_2 - C_3)alkylène tandis que Z_1 ne représente rien, sous forme d'énanthiomères purs ou de leurs mélanges en proportions quelconques ;

ainsi que leurs sels avec des acides.

Ces composés ont une affinité pour les récepteurs biologiques du neuropeptide Y.

Selon la présente invention, on a maintenant trouvé des nouveaux composés présentant, de façon inattendue, une affinité pour les récepteurs de la bradykinine.

La présente invention a pour objet les composés de formule :



dans laquelle :

- R_1 représente un phényle, un naphtyle, un tétrahydronaphtyle, un quinolyle, un isoquinolyle, lesdits cycles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par R_{10} ;

- R₂ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R₁₁, un phényl(C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois sur le phényle par R₁₁, un naphtyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R₁₁, un cyclohexyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R₁₁;
- 5 - ou R₂ et R₉ sont liés ensemble et constituent un (C₃-C₅)alkylène non substitué ou substitué par R₁₂ ou un (C₂-C₄)alkylène interrompu par un atome d'oxygène ou un atome de soufre et non substitué ou substitué par R₁₂ ;
- ou R₂ et R₉ ensemble avec l'atome de carbone et l'atome d'azote auxquels ils sont liés constituent la tétrahydroisoquinoline non substituée ou substituée une ou 10 plusieurs fois par un halogène, un hydroxy, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, ou un benzyloxy ;
- R₃ représente l'hydrogène ou un hydroxy ;
- R₄ et R₅ représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle;
- ou R₄ et R₅ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un 15 radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipérid-1-yle, perhydroazépin-1-yle, morpholin-4-yle, 4-oxopipérid-1-yle, dihydropyrrol-1-yle, dihydroimidazol-2-yle, lesdits radicaux hétérocycliques étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par R₁₃ ;
- R₆ représente l'hydrogène, R₆ peut également représenter R₈ lorsque R₇ est 20 l'hydrogène ;
- R₇ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- R₈ représente l'hydrogène; un benzyle non substitué ou substitué sur le phényle une ou plusieurs fois par R₁₃ ; ou un groupe ZR₁₄ ;
- ou R₇ et R₈ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un 25 radical hétérocyclique choisi parmi : pyrrolidin-1-yle, pipérid-1-yle, perhydroazépin-1-yle, morpholin-4-yle, tétrahydropyrimidin-2-yle, pipérazin-1-yle ou piperazin-1-yle substitué en position 4 par un (C₁-C₄)alkyle ou un benzyle;
- ou, lorsque R₇ est l'hydrogène, R₆ et R₈ sont liés ensemble pour former un (C₂- 30 C₄)alkylène non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₄)alkyle;
- R₉ représente l'hydrogène, un (C₁-C₄)alkyle ou un phényl(C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué sur le phényle une ou plusieurs fois par R₁₁ ;
- R₁₀ représente un halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un hydroxy, 35 un amino, un (C₁-C₄)alkylamino ou un di(C₁-C₄)alkylamino ;

- R₁₁ représente un halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un trifluorométhyle, un phényle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy ou un benzyloxy ;
- ou R₁₁ est en position ortho du phényle représentant R₂ et forme avec R₃ un groupe méthylène ou un groupe éthylène ;
- 5 - ou R₁₁ est en position ortho du phényle représentant R₂ et forme avec R₉ un groupe méthylène ou un groupe éthylène ;
- R₁₂ représente un halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un benzyloxy, un oxo, un phényle, un acétyloxy ou un trifluoroacétyloxy ;
- R₁₃ représente un (C₁-C₄)alkyle, un halogène ou un hydroxy ;
- 10 - R₁₄ représente un méthyle, un amino, un (C₁-C₄)alkylamino, un di(C₁-C₄)alkylamino, un tri(C₁-C₄)alkylammonium, un amidino, un (C₁-C₄)alkylamidino, un guanidino, un (C₁-C₄)alkylguanidino, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alcoxy carbonyle, un groupe -AlkN(R₁₅)Alk'N(R'₁₅)₂, ou un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle, perhydroazépin-1-yle, pyridyle, imidazolyle, dihydroimidazolyle, imidazolidinyle, pyrimidinyle, et indolyle ;
- R₁₅ et R'₁₅ représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- 15 - R₁₆ représente l'hydrogène ou un méthyle, ou R₁₆ forme avec R₉ un groupe méthylène ;
- R₁₇ représente l'hydrogène ou un méthyle ;
- Alk et Alk' représentent indépendamment l'un de l'autre un (C₁-C₄)alkylène ;
- Z représente un (C₂-C₁₂)alkylène ou un (C₁-C₆)alkylène interrompu ou substitué par un (C₅-C₇)cycloalkyle ou par un phényle ;
- 20 - C* représente un atome de carbone asymétrique ;
- 25 ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

Les sels sont en général préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables mais les sels d'autres acides utiles pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention. Les sels des composés de formule (I) pharmaceutiquement acceptables sont par exemple le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, le méthanesulfonate, le benzènesulfonate, le naphtalènesulfonate, le maléate, le fumarate, le citrate, l'acétate, le gluconate, le dobésilate, ou le sultosilate.

Les composés de formule (I) comprennent 2 atomes de carbone asymétriques (ou éventuellement plus) et les 4 (ou éventuellement plus) énantiomères purs ainsi que leur mélange en proportions quelconques sont objets de l'invention.

Par halogène, on entend chlore, fluor, brome, iodé ; le chlore et le fluor étant préférés.

Par alkyle, alkylène, ou respectivement alcoxy, on entend un radical alkyle, un radical alkylène ou respectivement un radical alcoxy linéaire ou ramifié.

5

On préfère les composés de formule (I) dans laquelle :
dans laquelle :

- R₁ représente un phényle, un naphtyle, un tétrahydronaphtyle, un quinolyle, un isoquinolyle, lesdits cycles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par R₁₀ ;
- 10 - R₂ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R₁₁, un phényl(C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois sur le phényle par R₁₁ ou un naphtyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R₁₁ ;
- ou R₂ et R₉ sont liés ensemble et constituent un (C₃-C₅)alkylène non substitué ou substitué par R₁₂ ou un (C₂-C₄)alkylène interrompu par un atome d'oxygène ou un atome de soufre et non substitué ou substitué par R₁₂ ;
- 15 - ou R₂ et R₉ ensemble avec l'atome de carbone et l'atome d'azote auxquels ils sont liés constituent la tétrahydroisoquinoline non substituée ou substituée une ou plusieurs fois par un halogène, un hydroxy, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy ou un benzyloxy ;
- 20 - R₃ représente l'hydrogène ou un hydroxy ;
- R₄ et R₅ représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- ou R₄ et R₅ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipérid-1-yle, 25 perhydroazépin-1-yle, morpholin-4-yle, 4-oxopipérid-1-yle, lesdits radicaux hétérocycliques étant non substitués ou substitués par R₁₃ ;
- R₆ représente l'hydrogène, R₆ peut également représenter R₈ lorsque R₇ est l'hydrogène ;
- R₇ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- 30 - R₈ représente l'hydrogène ; un benzyle non substitué ou substitué sur le phényle une ou plusieurs fois par R₁₃ ; ou un groupe ZR₁₄ ;
- ou R₇ et R₈ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi : pyrrolidin-1-yle, pipérid-1-yle, perhydroazépin-1-yle, morpholin-4-yle, pipérazin-1-yle ou piperazin-1-yle substitué en position 4 par un (C₁-C₄)alkyle ou un benzyle ;

35

- ou, lorsque R₇ est l'hydrogène, R₆ et R₈ sont liés ensemble pour former un (C₂-C₄)alkylène non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₄)alkyle;
- 5 - R₉ représente l'hydrogène, un (C₁-C₄)alkyle ou un phényl(C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué sur le phényle une ou plusieurs fois par R₁₁ ;
- R₁₀ représente un halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un hydroxy, un amino, un (C₁-C₄)alkylamino ou un di(C₁-C₄)alkylamino ;
- 10 - R₁₁ représente un halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy ou un benzyloxy ;
- R₁₂ représente un halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un benzyloxy, un oxo ou un phényle ;
- R₁₃ représente un (C₁-C₄)alkyle, un halogène ou un hydroxy ;
- 15 - R₁₄ représente un méthyle, un amino, un (C₁-C₄)alkylamino, un di(C₁-C₄)alkylamino, un tri(C₁-C₄)alkylammonium, un amidino, un (C₁-C₄)alkylamidino, un guanidino, un (C₁-C₄)alkylguanidino, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alcoxy carbonyle, un groupe -AlkN(R₁₅)Alk'N(R'₁₅)₂, ou un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle, perhydroazépin-1-yle, pyridyle, imidazolyle, dihydroimidazolyle, imidazolidinyle, pyrimidinyle, et indolyle ;
- 20 - R₁₅ et R'₁₅ représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- R₁₆ représente l'hydrogène ;
- R₁₇ représente l'hydrogène ;
- Alk et Alk' représentent indépendamment l'un de l'autre un (C₁-C₄)alkylène ;
- 25 - Z représente un (C₂-C₁₂)alkylène ou un (C₁-C₆)alkylène interrompu ou substitué par un (C₅-C₇)cycloalkyle ou par un phényle ;

ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

Certaines valeurs des substituants sont préférées. Ainsi on préfère les composés de formule (I) répondant à au moins l'une des conditions suivantes :

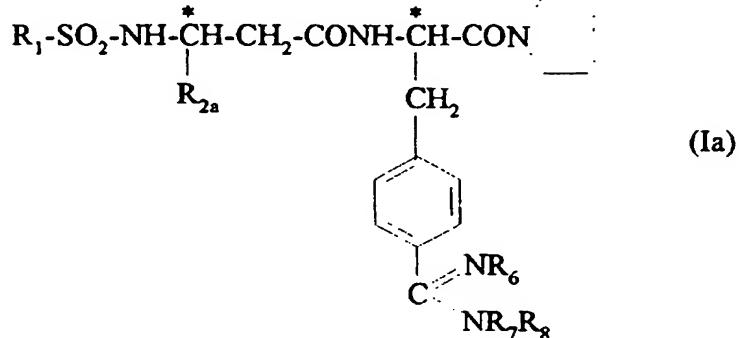
- 30 a - R₁ représente un naphtyle, un quinolyle ou un trichlorophényle; R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₆ et R₁₇ étant tels que définis ci-dessus pour la formule I;
- b - R₂ représente un phényle non substitué ou substitué par R₁₁ ; R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₆ et R₁₇ étant tels que définis ci-dessus pour la formule I;
- c - NR₄R₅ représente un groupe pyrrolidin-1-yle; R₁, R₂, R₃, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₆ et R₁₇ étant tels que définis ci-dessus pour la formule I;

d -C(NR₆)NR₇R₈ représente un 4,5-dihydroimidazol-2-yle ; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₉, R₁₆ et R₁₇ étant tels que définis ci-dessus pour la formule I;

e- $R_3 = R_9 = R_{16} = R_{17} = H$; $R_1, R_2, R_4, R_5, R_6, R_7$ et R_8 étant tels que définis ci-dessus pour la formule I,

5 ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

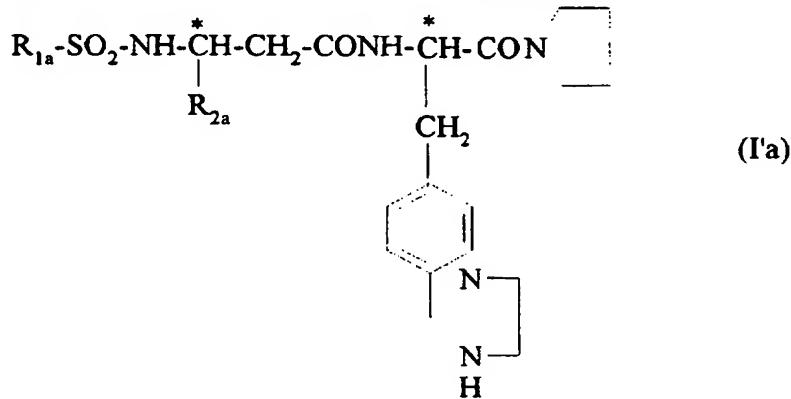
Selon l'invention on préfère les composés de formule :



15 dans laquelle :

- R_{2a} représente un phényle non substitué ou substitué en position meta ou para par R_{11} ; un napht-1-yile ou un napht-2-yile ;
- R_1 , R_6 , R_7 , R_8 et R_{11} sont tels que définis ci-dessus pour (I) ;
ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

20 Tout particulièrement, on préfère les composés de formule :



30 dans laquelle :

- R_{1a} représente un napht-1-yle, un napht-2-yle, un 2, 4, 6-trichlorophényle ou un quinolin-2-yle ;
- R_{2a} est tel que défini ci-dessus pour (Ia) ;

ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

Plus particulièrement, on préfère les composés de formule (I'a) dans laquelle R_{2a} est un phényle non substitué ou substitué en position méta ou en position para par R₁₁.

5 De manière toute particulière, on préfère les composés de formule (I), (Ia) ou (I'a) présentant une isométrie (R,R) sur les atomes de carbone marqués C*.

Dans la description et dans les revendications on utilise les abréviations suivantes:

10 Me : méthyle
Et : éthyle
iPr : isopropyle
nBuOH : n-butanol
iPrOH : isopropanol
EtOH : éthanol
MeOH : méthanol
15 Et₂O : éther : éther diéthylique
DMF : diméthylformamide
DCM : dichlorométhane
THF : tétrahydrofurane
AcOH : acide acétique
20 AcOEt : acétate d'éthyle
DIPEA : diisopropyléthylamine
DMAP : 4-diméthylaminopyridine
DCC : 1,3-dicyclohexylcarbodiimide
DCU : dicyclohexylurée
25 NSuOH : N-hydroxysuccinimide
NSu : succinimido
NBS : N-bromosuccinimide
Fmoc : Fluorénylméthoxycarbonyle
Boc : *tert*-butoxycarbonyle
30 (Boc)₂O : dicarbonate de ditertiobutyle
NEt₃ : triéthylamine
Bn : benzyle
Pd/C : palladium sur charbon
35 Sephadex[®] LH 20 : commercialisée par PHARMACIA
Sephadex[®] G 25 : commercialisée par PHARMACIA
Alcalase[®] : subtilisine Carlsberg, commercialisée par NOVO (Danemark)

Pénicilline Amidase : Pénicilline amidohydrolase, commercialisée par Sigma
BOP : hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)
phosphonium

5 K_2CO_3 : carbonate de potassium

K_2SO_4 : sulfate de potassium

$KHSO_4$: hydrogénosulfate de potassium

10 $KHSO_4/K_2SO_4$: solution de 16,66 g de $KHSO_4$ et 32,32 g de K_2SO_4 dans 1 l
d'eau

NaCl : chlorure de sodium

15 Na_2SO_4 : sulfate de sodium

$MgSO_4$: sulfate de magnésium

NaOH : soude

NH_4OH : ammoniaque

HCl : acide chlorhydrique

15 TFA : acide trifluoroacétique

éther chlorhydrique : solution saturée de gaz chlorhydrique dans l'éther
diéthylique

mPa.s : milli Pascal/seconde

F : point de fusion

20 TA : température ambiante

RMN : résonance magnétique nucléaire

DMSO : diméthyl sulfoxyde

δ : déplacement chimique

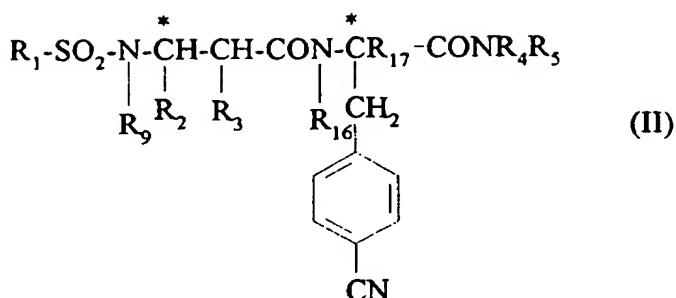
s : singulet ; se : singulet élargi ; sd : singulet dédoublé ; d : doublet ;

25 dd : doublet dédoublé ; t : triplet ; te : triplet élargi ; qd : quadruplet ;

qt : quintuplet ; mt : multiplet ; m : massif

La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des
composés de formule (I) et leurs sels. Ce procédé, appelé procédé 1, est caractérisé
en ce que :

30 a1) on traite un composé de formule :



10 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_9 , R_{16} , R_{17} et C^* ont les définitions données ci-dessus pour (I), sous forme d'un énantiomère pur ou d'un mélange d'isomères en proportions quelconques, avec un alcool de formule R-OH dans laquelle R représente un ($\text{C}_1\text{-C}_4$)alkyle, en milieu acide, pour former un imidate intermédiaire sur lequel on fait réagir une amine de formule HNR_7R_8 (III) ou une diamine de formule $\text{H}_2\text{NR}_6\text{R}_8\text{NH}_2$ (IV) dans lesquelles R_6 , R_7 , R_8 ont les définitions données ci-dessus pour (I) ;

15 b1) on isole le composé de formule (I) ainsi obtenu sous forme de base ou de sel,

c1) le cas échéant, on prépare un autre sel du composé de formule (I).

20 De nombreux procédés de synthèse des amidines sont décrits dans l'ouvrage "The chemistry of amidines and imidates", D.G. Neilson, Ed. Saul Pataï, Wiley and Sons, 1975, 389-394. La préparation de certaines amidines est décrite précisément dans la demande de brevet EP 614 911 A.

25 La formation de l'imidate est effectuée de préférence en milieu acide fort, tandis que l'imidoester sous forme de base libre ou sous forme de sel, est mis à réagir avec l'amine (III) ou la diamine (IV) dans un solvant polaire inerte par exemple un alcool, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

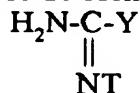
30 On fait réagir sur l'imidate intermédiaire une amine dont la formule dépend de celle du composé (I) que l'on veut obtenir. Pour préparer un composé de formule (I) dans laquelle $\text{R}_6 = \text{H}$, on fait agir une amine HNR_7R_8 ; pour préparer un composé de formule (I) dans laquelle $\text{R}_6 = \text{R}_8$ et $\text{R}_7 = \text{H}$, on fait réagir deux moles d'une amine de formule H_2NR_8 par mole d'imidate; pour préparer un composé de formule (I) dans laquelle R_7 est l'hydrogène et R_6 et R_8 sont liés ensemble pour former un ($\text{C}_2\text{-C}_4$)alkylène non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un alkyle, on fait agir une diamine de formule $\text{H}_2\text{NR}_6\text{R}_8\text{NH}_2$.

35 La plupart des amines (III) et des diamines (IV) sont connues et les produits nouveaux peuvent être préparés en appliquant des principes et méthodes bien connus de l'homme du métier. Par exemple, pour les dérivés dans lesquels R_{14} est un

imidazolyle, on se référera au brevet US 3,881,016 et à la publication *Synth. Commun.* 1987, 17 (21), 223-227.

5 Les composés de formule (I) dans laquelle R₁₄ représente NH₂ ou alkylamino peuvent être préparés par hydrolyse des composés de formule (I) dans laquelle R₁₄ contient un groupe t-butoxy-carbonylamino, lui-même obtenu selon *Synth. Commun.* 1990, 20 (16), 2559-2564.

10 On peut préparer les composés de formule (I) dans laquelle R₁₄ représente un groupe guanidino, substitué ou non, par action sur le composé de formule (I) dans laquelle R₁₄ = NH₂, d'un composé de formule :



15 dans lequel T représente H ou (C₁-C₄)alkyle et Y représente un nucléofuge, tel que SO₃H, par exemple, l'acide aminoiminométhane sulfonique (dans les conditions décrites dans *Tetrahedron Letters*, 1988, 3183-3186) ou l'acide N-méthylaminoiminométhane sulfonique (obtenu selon le procédé décrit dans *J. Org. Chem.*, 1986, 51(10), 1882).

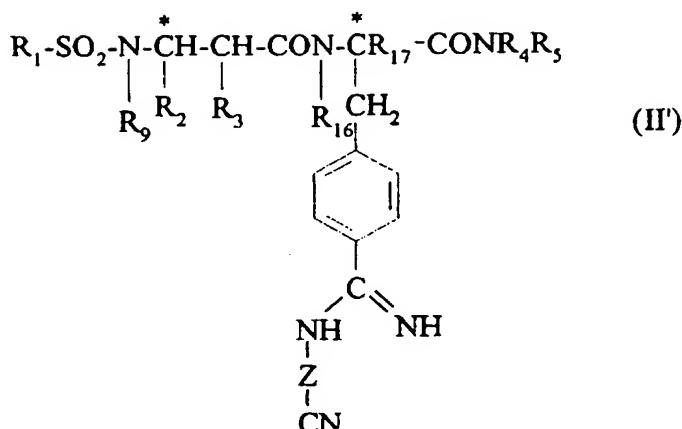
20 L'action d'une amine (III) de formule H₂NR₈ en excès sur l'imidate résultant de la réaction de ROH sur un composé de formule (II) conduit à la formation d'un mélange de 2 composés de formule (I) : pour l'un R₆ = R₇ = H et pour l'autre R₆ = R₈ et R₇ = H.

25 Les composés de formule (I) dans laquelle R₆ et R₈ ensemble forment un (C₂-C₄)alkylène non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₄)alkyle peuvent être préparés de façon connue en soi, par action d'une diamine H₂N-R₆R₈-NH₂ sur l'imidoester ou éventuellement par action de la même diamine dont l'une des fonctions est protégée par un groupement labile (tel que Boc ou Fmoc par exemple) qui sera éliminé avant cyclisation.

30 On peut préparer les composés de formule (I) dans laquelle R₁₄ représente un dihydroimidazole par action d'un alcool en milieu acide sur un composé de formule :

30

35



pour former un imidate intermédiaire, que l'on fait réagir sur une amine appropriée selon les méthodes habituelles.

Les nitriles de formule (II) sont préparés en utilisant les méthodes classiques de la chimie des peptides, par exemple celles décrites dans *The Peptides* Ed. E. Gross et J. Meienhofer, Academic Press, 1979, 1, 65-104. Des méthodes connues permettent d'effectuer des couplages peptidiques sans racémisation des atomes de carbone de chaque aminoacide constitutif ; de plus, les β -alanines β -substituées pour lesquelles le carbone chiral n'est pas adjacent au groupe carboxyle sont réputées ne pas subir de racémisation (Ann. Rev. Biochem., 1986, 55, 855-878). Par ailleurs, la demande de brevet EP 236 163 décrit des procédés permettant de conserver la chiralité de chaque aminoacide.

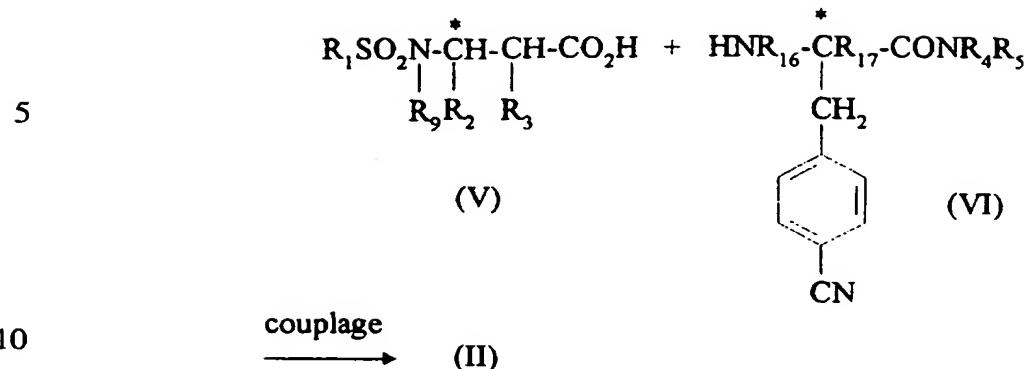
En général les réactions de couplage entre les 2 aminoacides ont lieu à des températures comprises entre 0°C et 40°C dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane, l'acétonitrile, le tétrahydrofurane ou le diméthylformamide, en présence d'un agent de couplage et d'au moins un équivalent d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, la N-éthylmorpholine ou la diisopropyléthylamine.

Ainsi la préparation d'un nitrile de formule (II) peut être réalisée selon l'une des voies de synthèse ci-après.

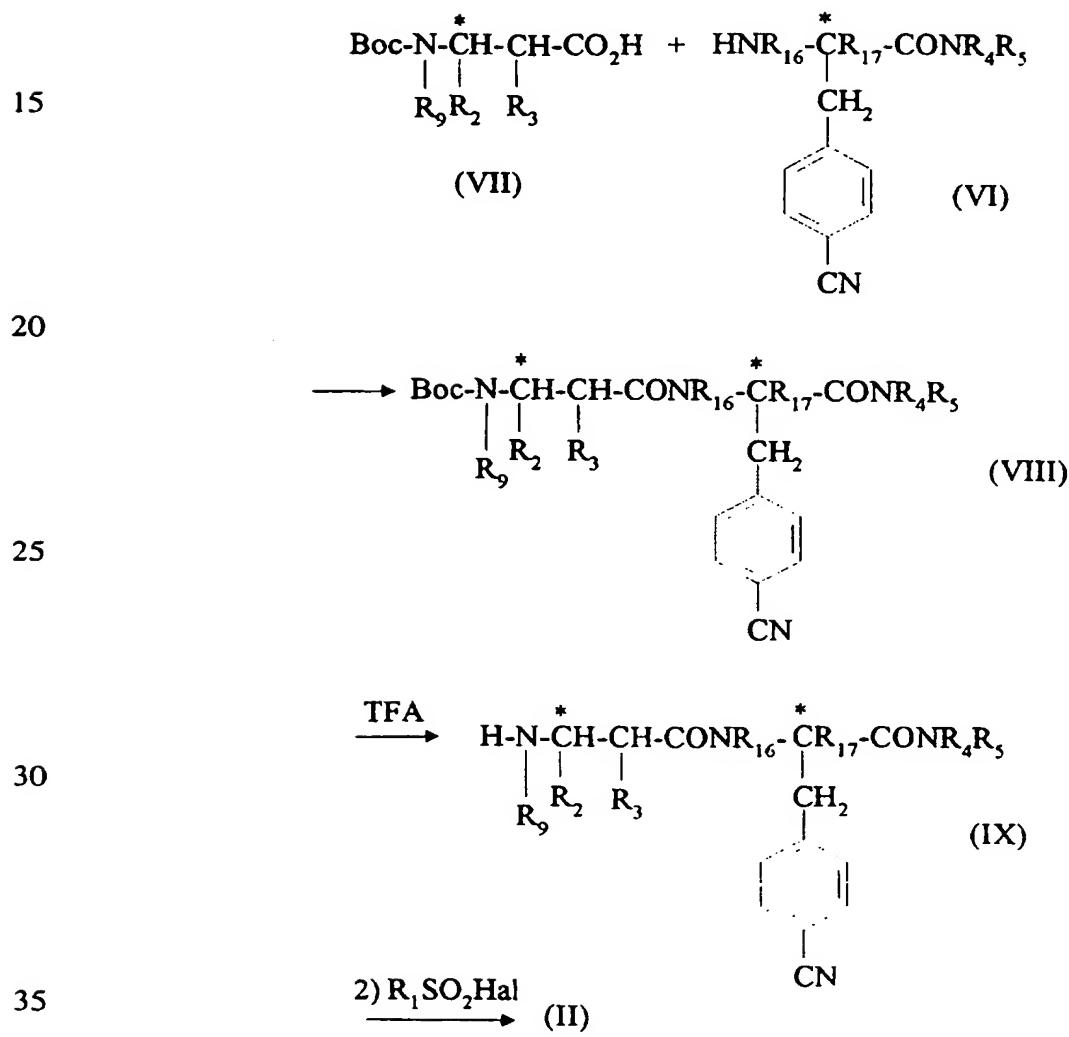
30

35

SCHEMA 1 : Voie 1

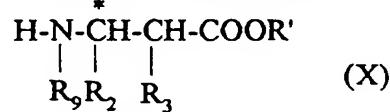


SCHEMA 2 : Voie 2



Pour préparer un composé de formule (V), utile dans la voie 1, le radical R_1SO_2 est introduit de façon classique par action d'un halogénure de sulfonyle de formule : R_1SO_2Hal dans laquelle R_1 est tel que défini ci-dessus pour (I) et Hal représente un halogène, de préférence le chlore, sur un composé de formule :

5



dans laquelle R_2 , R_3 , R_9 ont les significations données ci-dessus pour (I) et R' représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle

10 On peut également préparer un composé de formule (V) dans laquelle R_3 est l'hydrogène en 2 étapes : tout d'abord on prépare un composé de formule :



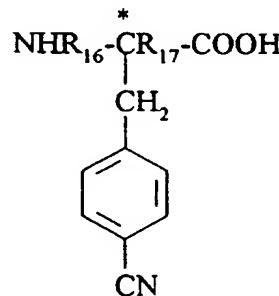
15 dans laquelle Y représente R_1SO_2 ou un groupe protecteur tel que Boc ou Fmoc, puis on allonge la chaîne carbonée d'un atome en utilisant des méthodes connues, puis si nécessaire on élimine le groupe protecteur et on fait réagir un halogénure de sulfonyle de formule R_1SO_2Hal et enfin on élimine le groupe R' , si celui-ci est différent de H.

20 Ce mode opératoire est approprié par exemple lorsque R_2 et R_9 sont liés ensemble et constituent un (C_3-C_5)alkylène non substitué ou substitué par R_{12} ou un C_2-C_4 alkylène interrompu par un atome d'oxygène ou un atome de soufre non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R_{12} .

25 Les halogénures de sulfonyle sont connus ou préparés par des méthodes connues.

Les composés de formule (VI) sont préparés par action d'une amine HNR_4R_5 sur un aminoacide de formule :

30



35 dans lequel l'amine est protégée, par exemple par un groupe Boc ou Fmoc, suivie de l'élimination du groupe protecteur.

Dans la séquence réactionnelle de la voie 2, l'amine est déprotégée en milieu acide (TFA) et le radical R_1SO_2 est introduit de façon classique par action d'un halogénure de sulfonyle de formule : R_1SO_2Hal dans laquelle R_1 est tel que défini ci-dessus pour (I) et Hal représente un halogène, de préférence le chlore.

5 Dans la voie 1 comme dans la voie 2, l'introduction du groupe R_1SO_2 est effectuée en présence d'une base, éventuellement en milieu biphasique, en présence d'un catalyseur de transfert de phase.

10 Un substituant R9 peut être introduit sur un composé de formule (II) dans laquelle R9 = H par des méthodes connues, par exemple par action d'un halogénure de formule R9Hal, dans laquelle Hal représente un atome d'halogène par exemple le chlore.

Les composés de formule (II) dans laquelle R_9 et R_{16} ensemble forment un groupe méthylène sont préparés par action du paraformaldehyde sur des composés de formule (II) dans laquelle $R_9 = R_{16} = H$.

15 Les composés de formule (II) sont nouveaux et constituent un aspect ultérieur de la présente invention.

Certains composés de formule (V), dérivés de toluènesulfonamide ou de phénylsulfonamide ont été décrits dans les publications suivantes :

Tetrahedron, 1993, 49 (48), 11329-11340

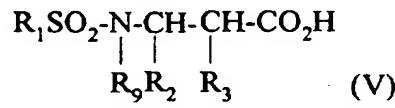
Centralblatt. 1929. II. 1398 :

J. Org. Chem. 1978, 43 (23)

J. Org. Chem. 1966, 31 (7), 2385-2386

Ainsi les composés de formule :

Parler les langues de l'Europe.



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_9 et C^* sont tels que définis pour (I) ; étant entendu que :

30 - lorsque R_1 représente phényle ou p-tolyle et R_3 représente l'hydrogène, alors R_2 et R_9 ensemble avec les atomes de carbone et d'azote auxquels ils sont liés, ne représentent ni pyrrolidinyle, ni 6,7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, et,

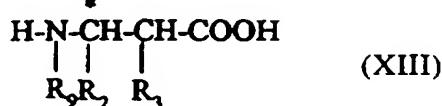
- lorsque R_1 représente p-tolyle et R_9 représente l'hydrogène, alors R_2 ne représente par un phényle non substitué ;

sont nouveaux et font partie de l'invention.

35

Pour préparer un composé de formule (I) dans laquelle R₉ et R₁₁ ensemble forment un groupe méthylène ou éthylène, on prépare d'abord un béta-aminoacide de formule (XIII)

5



10 dans laquelle R₉ et R₁₁ forment un groupe méthylène ou éthylène en utilisant des méthodes connues, par exemple celle décrite dans J. Org. Chem., 1987, 52, 616-622.

15

20

Pour préparer un béta-aminoacide de formule (XIII) dans laquelle R₃ et R₁₁ ensemble forment un groupe méthylène ou éthylène, on utilise des méthodes connues. Ainsi on prépare l'ester méthylique de l'acide 1-aminoindane-2-carboxylique en 3 étapes à partir de l'indan-1-one : selon J. Med. Chem., 1970, 650, l'action du carbonate de méthyle en présence d'hydrure de sodium permet d'obtenir l'ester méthylique de l'acide (1-oxo)indane-2-carboxylique, puis, selon J. Heterocycl. Chem., 1974, 11, 982, on prépare l'ester méthylique de l'acide 1-hydroxyiminoindan-2-carboxylique, enfin l'hydroxylamine est réduite, en amine en présence d'un catalyseur.

L'acide 1-amino-1,2,3,4-tétrahydronaphthalène-2-carboxylique peut être préparé en suivant la méthode décrite dans J. Chromatogr., A 1994, 676, 297-302.

25

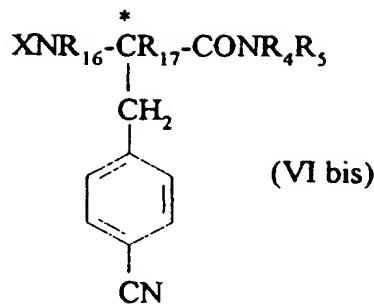
Alternativement selon un autre procédé, lorsque le groupement amidine C(=NR₆)NR₇R₈ ne comprend pas de fonction susceptible de réagir dans une étape ultérieure dans les conditions du couplage peptidique, on peut préparer un dérivé d'aminoacide comportant le groupement amidine à partir du dérivé correspondant comportant un groupe cyano, et effectuer ensuite les couplages nécessaires pour obtenir un composé selon l'invention.

30

Ainsi selon un aspect ultérieur, la présente invention a pour objet un autre procédé pour la préparation d'un composé de formule (I), appelé procédé 2, caractérisé en ce que :

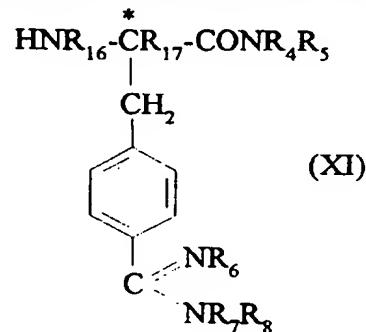
a2) on traite un composé de formule :

35

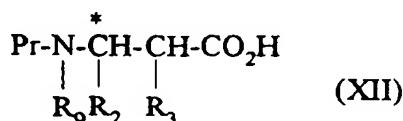


10 dans laquelle X représente l'hydrogène ou un groupe Boc et R₄, R₅ et C* sont tels que définis pour (I), sous forme d'un énantiomère pur ou d'un mélange d'isomères en proportions quelconques, avec un alcool de formule R-OH dans laquelle R représente un (C₁-C₄)alkyle, en milieu acide, pour former un imidate intermédiaire sur lequel on fait réagir une amine de formule HNR₇R₈ (III) ou une diamine de formule H₂NR₆R₈NH₂ (IV) dans lesquelles R₆, R₇, R₈ ont les définitions données ci-dessus pour (I) :

15 20 25 30 35 b2) on effectue le couplage du composé ainsi obtenu de formule :

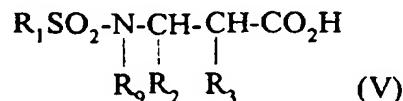


- soit avec un composé de formule :



dans laquelle R₂, R₃ et R₉ sont tels que définis pour (I) et Pr représente un groupement protecteur, par exemple Boc ou Fmoc puis, après déprotection de l'amine en milieu acide, on fait agir un halogénure de sulfonyle de formule R₁SO₂Hal dans laquelle R₁ est tel que défini pour (I) et Hal représente un halogène, par exemple le chlore ;

- soit avec un composé de formule :



dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₉ sont tels que définis pour (I) :

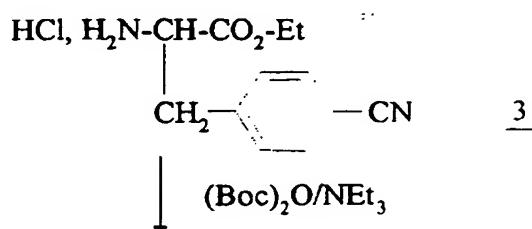
c2) on isole le composé de formule (I) ainsi obtenu sous forme de base ou de sel;

d2) le cas échéant, on prépare un autre sel du composé de formule (I).

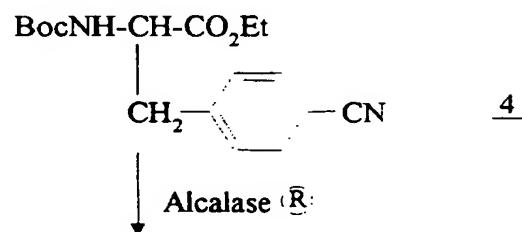
5 Les composés de formule (VI) et (XI) sous forme optiquement pure peuvent être obtenus à partir d'un ester, par exemple, l'ester éthylique de la 4-cyanophénylalanine racémique selon le schéma réactionnel décrit ci-après :

SCHEMA 3

10



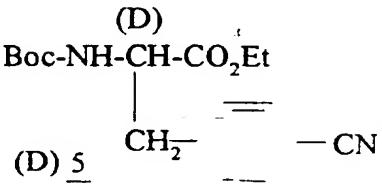
15



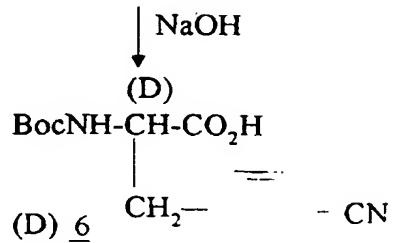
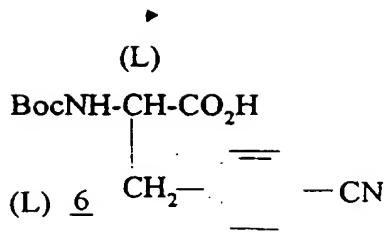
20

↓ Alcalase (R)

25

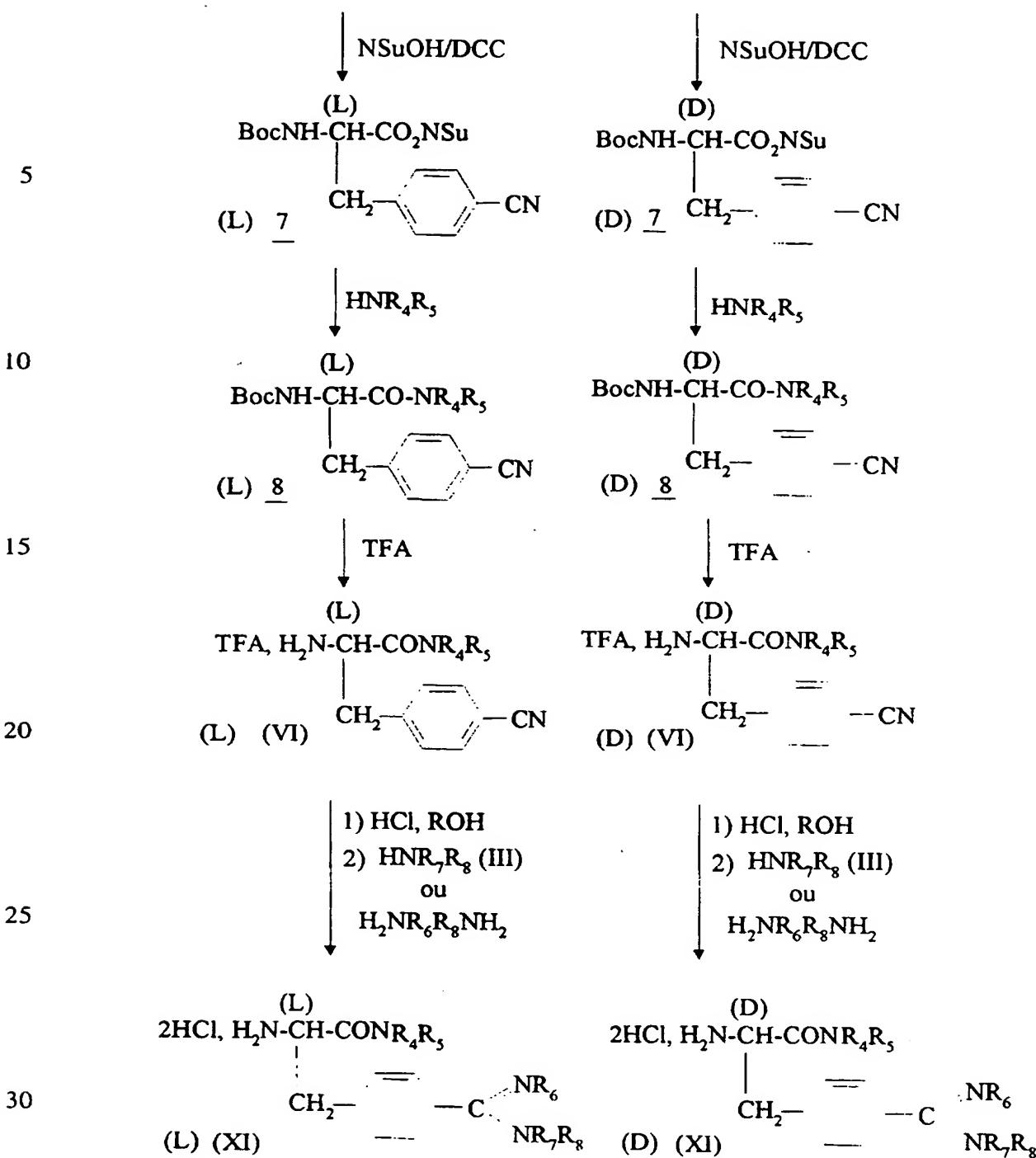


30



↓ NaOH

35

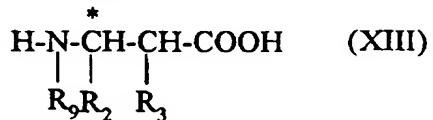


L'ester éthylique de la 4-cyanophénylalanine racémique est décrit dans la demande de brevet EP 614 911 A. La protection de la fonction amine de ce composé est réalisée de façon classique, par action de $(\text{Boc})_2\text{O}$ en présence de triéthylamine. L'action d'une enzyme, l'Alcalase[®], sur le composé 4 ainsi obtenu

permet d'hydrolyser sélectivement la fonction ester de l'acide de configuration (L) et d'isoler ainsi chacun des composés 5 et 6 sous forme optiquement pure (Synthesis, 1983, 1041-1043).

5 Le composé de configuration (L) est isolé sous forme acide : (L) 6. Le composé de configuration (D) est isolé sous forme d'un ester éthylique : (D) 5 ; ce dernier est hydrolysé par la soude pour obtenir la forme acide : (D) 6. Chacun des 2 composés de formule 6 est ensuite traité par la N-hydroxysuccinimide dans un solvant inerte tel que le DMF ou le dioxane, en présence d'un agent de couplage tel que le DCC pour obtenir un composé de formule 7. L'action d'une amine HNR_4R_5 , suivie de 10 l'action de l'acide trifluoroacétique permet de préparer les composés de formules (L) (VI) et (D) (VI) ; on effectue ensuite les réactions classiques décrites ci-dessus pour obtenir les amidines souhaitées de formule (L) (XI) et (D) (XI).

10 Les béta-aminoacides de formule XIII :



ou les esters aliphatiques correspondants sont connus ou peuvent être préparés par différentes méthodes par exemple selon J. Am. Chem., 1936, 58, 299. Un mode de préparation particulier des beta-aminoacides consiste à effectuer un allongement de chaîne à partir d'un alpha-aminoacide selon Tetrahedron, 1994, 50, 9457-9470 ou selon J. Chem. Soc., Perkin Transact. II, 1977, 370.

20 Plus précisément, la préparation de certains beta-aminoacides de formule (XIV) $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R}_2)-\text{CH}_2-\text{COOH}$ est décrite dans les publications ou brevets cités ci-après.

25

30

35

	R ₂	Référence
5		(R, S) : commercial (R) : Ber. 1910, <u>43</u> , 2020 (S) J. Org. Chem., 1991, <u>56</u> , 5883 J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1993, 1153
10		Heterocycles, 1989, <u>28</u> , 1015 Bull. Soc. Chim. Fr., 1987, 1079
15		Heterocycles, 1978, 1277-1285
20		Tetrahedron, 1987, <u>43</u> , 3509-3517
25		EP-355819
30		Tetrahedron Lett., 1988, <u>29</u> , 6465
35		Heterocycles, 1989, <u>28</u> , 1015
		J. Agric. Food Chem., 1977, <u>25</u> , 965
		Tetrahedron, 1994, <u>50</u> (31), 9457-9470 Tetrahedron Lett., 1990, <u>31</u> , 5153-5156

Les composés (I) dans lesquels R₂ et R₉ sont liés ensemble et constituent un C₃-C₅ alkylène non substitué ou substitué par R₁₂ sont préparés à partir de composés de formule (XIII) connus ou préparés par des méthodes connus.

5 Pour obtenir des composés optiquement purs de formule (XIII) ou (XIV), on peut par exemple utiliser un ester de menthol selon la technique décrite dans Tetrahedron Lett., 1988, 29, 6465-6466 ; on peut également utiliser un sel de quinine ou de quinidine selon Chem. Ber., 1910, 43, 2020, ou bien le dérivé phénylacétamido du composé de formule (XIV) sous forme racémique peut être utilisé pour une résolution enzymatique avec une pénicilline amylase (Synlett, 1993, 339). On peut également mettre en oeuvre des synthèses énantiomérelectives : Tetrahedron, 1994, 50, 9517 ; Aldrichimica, Acta, 1994, 27 (1), 3.

10 Pour préparer un alpha-hydroxy-beta-aminoacide, on peut utiliser la méthode décrite dans Bull. Soc. Chim., France, 1940, 7, 593-603.

15 L'affinité des composés selon l'invention pour les récepteurs B₁ de la bradykinine a été mesurée sur des suspensions de membranes de cellules MRC5 en utilisant une technique proche de celle décrite par K.H. Schneck et al., dans Eur. J. Pharmacol., 1994, 266, 227-282. Dans ce test, l'affinité de [des-Arg⁹] bradykinine est comprise entre 10⁻⁶M et 10⁻⁷M, celle de la [des-Arg¹⁰]kallidine est 2.10⁻⁹M ; et les composés de l'invention présentent une affinité allant jusqu'à 10⁻¹⁰M.

20 L'affinité des composés selon l'invention pour les récepteurs B₂ de la bradykinine a été mesurée sur des suspensions de membranes de cellules MRC5 selon une technique proche de celle décrite par D.G. Sawutz et al., dans Eur. J. Pharmacol., 1992, 227, 309-315. Dans ce test, l'affinité de la bradykinine est voisine de 10⁻⁹M et celle des composés de l'invention varie autour de 10⁻⁶M ou 10⁻⁷M.

25 La toxicité des composés selon l'invention est compatible avec leur utilisation thérapeutique.

30 Les composés selon l'invention pourront être utiles pour le traitement ou la prévention de nombreuses pathologies, en particulier les pathologies de l'inflammation, les maladies inflammatoires persistantes ou chroniques (Drug News and Perspectives, 1994, 10(7), 603-611). A titre d'exemple, on peut citer :

35 l'inflammation neurogénique, la douleur (Brit. J. Pharmacol., 1993, 110, 193-198), le choc septique, l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires des articulations, les brûlures (Pain, 1993, 53, 191-197), les plaies, les maladies des voies respiratoires, par exemple les rhinites d'origine virale ou allergique, le syndrome de réponse inflammatoire systématique, l'oedème (Brit. J. Pharmacol., 1995, 114, 1005-1013), l'angiogénèse (Brit. J. Pharmacol., 1993, 109, 14-17), le diabète infectieux de type I (Abst. 14th Intern. Symp. on Kinins, C49, Denver Colorado, 10-15 Sept. 1995) l'hypertrophie ventriculaire associée au diabète, la

fibrose pulmonaire et la sclérose progressive systémique, l'entérocolite, et plus généralement toutes les pathologies bradykinine-dépendantes.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés en unité de dosage.

5 L'invention concerne aussi les compositions pharmaceutiques comprenant comme principe actif l'un des énantiomères des composés de formule (I), l'un de leur mélange ou les sels de ceux-ci avec un acide pharmaceutiquement acceptable, ainsi qu'un excipient convenable pour une administration par voie orale, injectable, topique ou transdermique. Les doses journalières sont fonction de la pathologie à 10 traiter et du malade.

La présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant une dose efficace d'un composé selon l'invention ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable et des excipients convenables.

15 Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

20 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, les principes actifs de formule (I) ci-dessus, ou leurs sels éventuels, peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les 25 gélules, les poudres, les granules ou les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intranasale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administrations rectale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades, gels ou lotions.

30 Afin d'obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique désiré, la dose de principe actif peut varier entre 0,01 et 50 mg par kg de poids corporel et par jour.

Chaque dose unitaire peut contenir de 0,5 à 1000 mg de préférence de 1 à 500 mg, d'ingrédients actifs en combinaison avec un support pharmaceutique. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 5 fois par jour de façon à administrer un dosage journalier de 0,5 à 5000 mg, de préférence de 1 à 2500 mg.

35 Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la

5 gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé cellulosique, ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant tel qu'un glycol ou un ester de glycol et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

10 Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

15 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion, des agents mouillants ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

20 Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

25 Pour une administration locale on peut utiliser des crèmes, des pommades, des lotions ou des gels par exemple.

Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminée ou réservoir dans lequel le principe actif peut être en solution.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

30 Les compositions de la présente invention peuvent contenir, à côté des produits de formule (I) ci-dessus ou d'un des sels pharmaceutiquement acceptables, d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles ou maladies indiquées ci-dessus.

35 Les Préparations et les Exemples suivants illustrent l'invention. Sauf indication contraire les composés sont obtenus sous forme d'un mélange de diastéréoisomères.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) sont enregistrés à 200 MHz dans le DMSO deutérié contenant éventuellement du TFA, en utilisant le tétraméthylsilane comme référence. Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm.

5 Les spectres de masse indiquent la valeur MH^+ .

PREPARATIONS

Préparation 1.1

1-[2-Amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine, trifluoroacétate.

10 On mélange 4,06 g d'acide 2-[N-(Boc)amino]-3-(4-cyanophényl)propionique avec 1,15 ml de pyrrolidine et 7,5 g de BOP dans 20 ml de DMF ; on laisse sous agitation 2 heures à TA en maintenant à pH = 7 par addition de NEt₃. Après évaporation à sec, on chromatographie sur silice en éluant par le mélange chloroforme/méthanol (9/0,5 ; v/v). Après évaporation des solvants, le solide obtenu est traité par 20 ml de TFA dans 20 ml de DCM pendant 30 minutes à TA. 15 On évapore les solvants, reprend à l'éther puis sèche pour obtenir 3,95 g du produit attendu.

Préparation 1.2

1-[2-Amino-3-(4-(3,4-dihydroimidazol-2-yl)phényl)propionyl]pyrrolidine, dichlorhydrate.

20 On dissout 18 g de 1-[2-((N-Boc)amino)-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine dans 90 ml de DCM, ajoute 90 ml de TFA et laisse sous agitation 40 minutes à TA. Après évaporation à sec, le résidu est repris par DCM puis évaporé (2 fois). On reprend ensuite par 300 ml d'éthanol anhydre saturé en HCl à 0°C et on laisse 18 heures à +4°C. Le milieu est évaporé à sec, repris par de l'éthanol, évaporé à nouveau puis repris par du DCM et évaporé (2 fois). On obtient 23 g d'imide intermédiaire. Le produit obtenu est dissous dans 1 litre d'éthanol anhydre et l'on ajoute en 30 minutes 4,41 g d'éthylènediamine dans 50 ml d'éthanol anhydre. Après 48 heures sous agitation à TA, on concentre le milieu puis on acidifie à pH = 2 par addition d'une solution saturée d'HCl dans du méthanol. On essore, évapore à sec, puis on reprend par de l'éther, essore et sèche pour obtenir 17,4 g du produit attendu.

25

30

RMN (DMSO + TFA) : 1,50-1,80 : m : 4H ; 2,50-3,60 : m : 6H ; 4,00 : s : 4H ; 4,35 : se : 1H ; 7,50 : d : 2H ; 8,15 : d : 2H ; 8,60 : se : 3H ; 11,10 : s : 2H.

35 Préparation 1.3

1-[2-Amino-3-(4-(N¹-[3-(diméthylamino)propyl]amidino)phényl)propionyl]pyrrolidine, tris-trifluoroacétate.

A) 1-[2-Amino-3-(4-(N¹-[3-(diméthylamino)propyl]amidino)phényl)propionyl]pyrrolidine, trichlorhydrate.

5 On dissout 809 mg de 1-[2-amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine trifluoroacétate dans 50 ml de méthanol saturé en acide chlorhydrique à 0°C et on laisse une nuit au réfrigérateur. Après évaporation à sec, l'imide formé est repris par du toluène, puis le milieu est évaporé et le résidu est séché sous vide sur de la potasse. Le produit obtenu est dissous dans 75 ml de méthanol anhydre et on ajoute lentement 570 µl de N-(diméthyl)propane-1,3-diamine en solution dans 15 ml de méthanol anhydre. Après 3 heures sous agitation à TA, on évapore à sec puis le résidu est dissous dans 30 ml de méthanol en ajoutant 5 ml d'HCl 4N dans du dioxane et on évapore à sec.

10 B) 1-[2-(N-Boc)amino-3-(4-(N¹-[3-(diméthylamino)propyl]amidino)phényl)propionyl] pyrrolidine, dichlorhydrate.

15 Le produit brut obtenu à l'étape précédente est dissous dans 10 ml de dioxane et 10 ml d'eau. On ajoute de la triéthylamine pour atteindre pH = 8,3 puis 600 mg de (Boc)₂O et on laisse sous agitation à TA pendant 15 heures. Le milieu est dilué par de l'eau, lavé 2 fois à l'éther, acidifié à pH = 1,5 par addition d'HCl 1 N puis lavé au DCM. On porte à pH = 7 par addition de soude 1 N et on évapore à sec. Le résidu est repris dans du DCM, on filtre l'insoluble puis on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chloroforme/méthanol (85/15 à 20 80/20 ; v/v). On obtient 560 mg du produit attendu.

20 C) 1-[2-Amino-3-(4-(N¹-[3-(diméthylamino)propyl]amidino)phényl)propionyl]pyrrolidine, tris-trifluoroacétate.

25 On mélange 550 mg du composé de l'étape B avec 15 ml de DCM et 15 ml de TFA et on laisse 45 minutes sous agitation à TA. Après évaporation à sec, le résidu est dissous dans l'isopropanol, on évapore à nouveau à sec, reprend 2 fois par de l'éther. On décante puis sèche sous vide en présence de potasse. On obtient 380 mg du composé attendu.

Préparation 1.4

1-[2-Amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]-2,5-diméthyl-2,5-dihydropyrrole, trifluoroacétate.

30 A) 1-[2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]-2,5-diméthyl-2,5-dihydro-35 pyrrole.

On mélange 2,1 g d'acide 2-[(N-Boc)amino]-3-(4-cyanophényl)propionique avec 0,715 g de 2,5-diméthyl-2,5-dihydropyrrole dans 10 ml de DMF, on ajoute 3,9 g de BOP et on ajuste à pH = 7 par addition de NEt₃. Après 18 heures sous agitation à TA, on évapore à sec, puis on reprend par AcOEt, lave par une solution de NaHCO₃, par KHSO₄/K₂SO₄, par une solution saturée de NaCl. On sèche sur Na₂SO₄ puis évapore. On reprend par un mélange éther/hexane puis sèche sur Na₂SO₄. On obtient 1,4 g du composé attendu.

10 RMN : (DMSO + TFA) 1,15-1,25 : m : 6H ; 1,30 : s : 9H ; 2,9-3,1 : m : 2H ; 4,3-4,6 : m : 1H ; 4,6-4,75 : m : 1H ; 4,9-5,1 : m : 1H ; 5,75-5,9 : m : 2H ; 7,5 : d : 2H ; 7,9 : d : 2H.

15 B) 1-[2-Amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]-2,5-diméthyl-2,5-dihydropyrrole, trifluoroacétate.

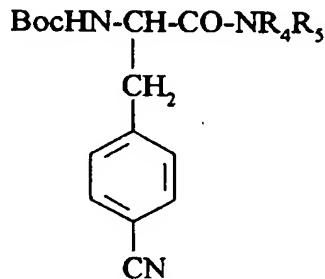
On dissout le composé de l'étape précédente dans 5 ml de DCM, on ajoute 5 ml de TFA puis on laisse sous agitation 40 minutes à TA. On évapore à sec, reprend par DCM et évapore (3 fois) puis on reprend par un mélange éther/hexane. On essore puis sèche sur Na₂SO₄ pour obtenir 1,5 g du produit attendu.

20 En procédant comme dans la Préparation 1.4, étape A ci-dessus, on prépare les composés décrits dans le tableau ci-après :

20

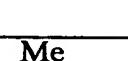
TABLEAU 1

25



30

35

Préparation	-NR ₄ R ₅	RMN (DMSO + TFA)
1.5		1,20 : s : 9H ; 2,75-2,95 : mt : 2H ; 3,30-3,60 : m : 8H ; 4,60 : mt : 1H ; 7,40 : d : 2H ; 7,70 : d : 2H
1.6		0,8-1,2 : m : 6H ; 1,3 : s : 9H ; 2,7-3 : m : 5H ; 4-4,8 : m : 2H ; 7,5 : d : 2H ; 7,8 : d : 2H
1.7		0,8-1,1 : m : 6H ; 1,15 : s : 9H ; 1,5-2,1 : m : 4H ; 2,7-2,9 : m : 2H ; 3,6-4 : m : 2H ; 4,1-4,4 : m : 1H ; 7,4 : d : 2H ; 7,7 : d : 2H

Préparation 1.8

1-[2-N-méthylamino-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine, trifluoroacétate.

A) Acide 2-(N-Boc-N-méthyl)amino-3-(4-cyanophényl)propionique.

On dissout 1,16 g d'acide 2-[N-Boc-amino]-3-(4-cyanophényl)propionique dans 20 ml de THF, on ajoute à 0°C 2 ml d'iodure de méthyle puis, par petites portions, 360 mg d'hydrure de sodium à 80 % dans l'huile. On laisse sous agitation une nuit à TA. Le milieu réactionnel est dilué par AcOEt puis on ajoute de l'eau et amène à pH = 2,5 par HCl 1N. La phase organique est décantée puis lavée par de l'eau, une solution saturée de NaCl, puis séchée sur Na₂SO₄ et évaporée. Le résidu est repris par un mélange Et₂O-hexane (1/1 ; v/v). La poudre formée est filtrée et séchée pour donner 1,11 g du composé attendu.

RMN (DMSO + TFA) : 1,20 : sd : 9H ; 2,55 : sd : 3H ; 2,90-3,25 : m : 2H ; 4,50-4,80 : m : 1H ; 7,30-7,70 : m : 4H.

B) 1-[2-(N-Boc-N-méthyl)amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine.

On mélange sous agitation 1,10 g du composé de l'étape précédente, 0,35 ml de pyrrolidine et 1,78 g de BOP dans 15 ml de DMF, on ajuste à pH = 6 par addition de DIPEA. Après 2 heures et demie sous agitation, on extrait par AcOEt puis on lave la phase organique par NaOH 0,25 N, HCl 0,25 N, H₂O puis une solution saturée de NaCl. La cire épaisse formée prend en masse après quelques jours à +4°C. On obtient 1,25 g du composé attendu.

RMN (DMSO + TFA) : 1,10 : sd : 9H ; 1,60-1,85 : m : 4H ; 2,60 : sd : 3H ; 2,75-3,40 : m : 6H ; 4,80-5,10 : m : 1H ; 7,25-7,70 : m : 4H.

C) 1-[2-N-méthylamino-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine, trifluoroacétate.

0,72 g du composé de l'étape précédente sont placés dans 12 ml de TFA et 12 ml de DCM. Après 40 minutes sous agitation à TA, le milieu réactionnel est concentré sous vide puis évaporé avec du DCM. On obtient 0,75 g du composé attendu sous forme d'une cire épaisse.

Préparation 1.9

N,N-Diéthyl-[2-amino-3-(4-(3,4-dihydroimidazol-2-yl)phényl)]propionamide, dichlorhydrate.

On prépare le N-N-diéthyl-[2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl)]propionamide en procédant selon le mode opératoire décrit à la Préparation 1.4, étape A. Le produit attendu est ensuite obtenu en suivant le mode opératoire décrit à la Préparation 1.2.

Préparation 1.10

Ester éthylique de l'acide 2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl)propionique.

26 g de Boc₂O en solution dans 100 ml de DCM sont ajoutés progressivement à une solution de 25,5 g du chlorhydrate d'ester éthylique de l'acide 2-amino-3-(4-cyanophénol) propionique et 13,9 ml de NEt₃ dans 400 ml de DCM. Après 6 heures d'agitation à TA le milieu réactionnel est lavé par une solution KHSO₄/K₂SO₄, par une solution saturée de NaHCO₃, par une solution saturée de NaCl. Après séchage sur Na₂SO₄ et évaporation du DCM, le résidu est trituré dans l'heptane pour donner 29 g de poudre blanche.

Préparation 1.11

Ester éthylique de l'acide (R) 2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl)propionique : composé B et acide (S) 2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl)propionique : composé A.

Un mélange de 24 g du produit obtenu ci-dessus et 8,4 g de NaHCO₃ dans 900 ml d'AcOEt et 500 ml H₂O est traité par 2 ml d'Alcalase® pendant 24 heures à TA. Les 2 phases sont décantées ; la phase AcOEt est relavée par 100 ml d'un solution à 10 % de NaHCO₃ qui est jointe à la première phase aqueuse et la phase aqueuse est relavée par 100 ml d'AcOEt jointes à la première phase AcOEt. La phase AcOEt ainsi obtenue est séchée sur Na₂SO₄ puis évaporée à sec ; on obtient 12,45 g de composé B

$$\alpha_D^{25} = +8.8^\circ \text{ (c = 1; MeOH)}$$

3.5

La phase aqueuse est reprise avec de l'AcOEt et on amène à pH = 2,5 par HCl 6N. AcOEt est décanté, relavé par une solution KHSO₄/K₂SO₄, par une solution saturée NaCl, séché sur Na₂SO₄ et évaporé à sec, on obtient 10,1 g du composé A.

5 $\alpha_D^{25} = +8,8^\circ$ (c = 1 ; MeOH)

Préparation 1.12

1-[2-Amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine, trifluoroacétate, isomère (S).

10 A) Ester de 2,5-dioxopyrrolidin-1-yle de l'acide 2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl) propionique, isomère (S).

15 On dissout dans 100 ml de dioxane 9,85 g d'acide 2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl)propionique, isomère (S) et 4,14 g de NSuOH et on ajoute lentement 8,5 g de DCC en solution dans 30 ml de dioxane à TA puis on laisse sous agitation 8 heures à TA. On filtre le DCU et le lave à l'acétone. Après évaporation à sec du filtrat, le résidu est dissous dans l'acétone puis on abandonne une nuit à TA. Le DCU restant qui a précipité est éliminé puis le filtrat est évaporé à sec, trituré dans Et₂O puis essoré, lavé par Et₂O et séché. On obtient 11,5 g du composé attendu,

20 $\alpha_D^{25} = -29,7^\circ$ (c = 1, MeOH)

B) 1-[2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine, isomère (S).

25 On place 11 g du composé de l'étape précédente dans 150 ml d'acétonitrile et 20 ml de DMF et on ajoute en 10 minutes 2,5 ml de pyrrolidine dans 30 ml d'acétonitrile. On laisse sous agitation 2 heures à TA puis on abandonne une nuit à TA. On évapore à sec, reprend par AcOEt puis on ajoute un tampon KHSO₄/K₂SO₄. On extrait par AcOEt puis lave par une solution saturée de NaHCO₃ puis une solution saturée de NaCl ; on sèche sur Na₂SO₄ puis on évapore à sec. Le résidu est trituré dans Et₂O, essoré, lavé par Et₂O et séché. On obtient 6,95 g du composé attendu,

30 $\alpha_D^{25} = +26^\circ$ (c = 1, MeOH)

C) 1-[2-Amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine, trifluoroacétate, isomère (S).

35 On dissout 6,75 g du composé de l'étape précédente dans 50 ml de DCM et on filtre l'insoluble. On ajoute 50 ml de TFA et on laisse sous agitation pendant 45 minutes. On évapore à sec, redissout dans l'isopropanol, évapore à sec à nouveau puis on triture dans Et₂O, essore, lave par Et₂O et sèche sur Na₂SO₄. On obtient 6,13 g du composé attendu, F = 193-196°C.

$$\alpha_D^{25} = +51^\circ (c = 1 ; \text{MeOH})$$

Préparation 1.13

1-[2-Amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine, trifluoroacétate, isomère (R).

5 A) Acide (R) 2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl)propionique.

10 A 12,18 g du composé B de la Préparation 1.11, en solution dans 180 ml de MeOH, on ajoute 43 ml de solution NaOH 1N et agite 1 heure à TA. Puis on additionne 43 ml de solution HCl 1N et évapore 150 ml de méthanol puis on reprend dans de l'AcOEt, et on lave par de l'eau puis par une solution saturée de NaCl. On obtient 11 g de composé attendu. Après cristallisation par un mélange Et₂O/heptane.

$$\alpha_D^{25} = -9,5^\circ (c = 1 ; \text{MeOH})$$

15 B) Ester de 2,5-dioxopyrrolidin-1-yle de l'acide (R) 2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl)propionique.

20 A 10 g de l'acide obtenu ci-dessus dissous dans 10 ml de dioxane, on ajoute 4,2 g de NSuOH puis en 20 minutes on ajoute 8,62 g de DCC dissous dans 30 ml de dioxane. Après 1 nuit d'agitation à TA la DCU formée est filtrée, lavée par du dioxane. Le filtrat est évaporé à sec et le résidu tritiqué dans de l'éther pour donner un solide qui est filtré et séché. On obtient 12,09 g du composé attendu.

$$\alpha_D^{25} = +27,1^\circ (c = 1 ; \text{MeOH})$$

25 C) 1-[2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine, isomère (R).

30 A 11,6 g du composé obtenu à l'étape ci-dessus dissous dans 150 ml d'acétonitrile plus 20 ml de DMF on ajoute en 10 minutes 2,6 ml de pyrrolidine dissoute dans 20 ml d'acétonitrile. Après 1 nuit d'agitation à TA, on élimine un peu d'insoluble et concentre le filtrat sous vide. Le résidu est repris dans de l'AcOEt et on lave par une solution KHSO₄/K₂SO₄, une solution saturée de NaHCO₃, une solution saturée par NaCl ; après séchage sur Na₂SO₄ l'AcOEt est évaporé sous vide et le résidu tritiqué dans l'éther, on obtient 9,3 g du composé attendu sous forme d'un solide blanc.

$$\alpha_D^{25} = -29,2^\circ (c = 1 ; \text{MeOH})$$

D) 1-[2-Amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine, trifluoroacétate, isomère (R).

8,7 g de produit obtenu à l'étape précédente sont agités 35 minutes dans un mélange de 50 ml de DCM et 50 ml de TFA. Après évaporation à sec, on reprend le résidu dans de l'isopropanol et on réévapore à sec, on obtient 8,67 g du composé attendu sous forme solide.

5 $\alpha_D^{25} = -46^\circ$ (c = 1 ; MeOH)

Préparation 1.14

10 1-[2-Amino-2-méthyl-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine, trifluoroacétate.

A)

15 Un mélange de 7 g d'ester méthylique de la (D,L) alanine, 14 ml de NEt_3 , 4,2 g de MgSO_4 , 3 H_2O et 5,1 ml de benzaldéhyde dans 100 ml de dichlorométhane est agité 18 heures à TA. L'insoluble est filtré, le filtrat concentré sous vide et le résidu repris dans un mélange éther-eau ; l'éther est décanté, relavé à l'eau puis par une solution saturée de NaCl , séché sur Na_2SO_4 et évaporé. On obtient 8,3 g du composé attendu sous forme d'huile.

B)

20 A 2,29 g du produit de l'étape précédente dissous dans 60 ml de THF on ajoute à -70°C 13,2 ml de bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (1M dans le THF) en 20 minutes. Après 30 minutes on ajoute en 15 minutes 2,35 g de 4-bromométhylbenzonitrile dissous dans 15 ml de THF, puis on laisse remonter doucement la température. Après 3 heures et demie le milieu réactionnel est repris dans AcOEt et on lave par de l'eau, par une solution saturée de NaCl . Après séchage et évaporation d' AcOEt , on obtient 3,6 g du composé attendu sous forme d'huile.

C)

30 Le composé de l'étape ci-dessus est repris dans 60 ml d'éther plus 60 ml d' HCl 1N et on agite 18 heures à TA. La phase aqueuse est décantée, mise au contact d' AcOEt et on amène à $\text{pH} = 10$ par NaOH 10N ; AcOEt est décanté, relavé par H_2O , une solution NaCl saturée, séché, évaporé. On obtient 2,20 g du composé attendu sous forme d'huile.

D)

35 A 2,18 g du composé de l'étape ci-dessus dissous dans 10 ml de dioxane on ajoute à 10°C en 10 minutes 2,42 g de Boc_2O dissous dans 10 ml de dioxane ; puis on agite 1 nuit à TA puis 3 heures à 40°C . Le milieu réactionnel est repris dans

AcOEt que l'on lave à l'eau, puis par une solution saturée de NaCl, que l'on sèche puis évapore pour donner une huile utilisée directement dans l'étape suivante.

E)

Le produit de l'étape précédente est dissous dans 10 ml de méthanol et on ajoute 5 2,4 ml de solution KOH 8,36 N et agite 1 nuit ; on rajoute 2,4 ml de la solution KOH et porte à reflux 1 heure. Le milieu réactionnel est refroidi, repris par un mélange eau-éther ; la phase aqueuse est décantée, reprise avec de l'AcOEt et on amène à pH = 2 par HCl 1N. AcOEt est décanté, relavé par H₂O, par une solution 10 NaCl saturée, séché au Na₂SO₄ puis évaporé. On obtient 0,99 g du composé attendu après chromatographie sur silice en éluant par chloroforme/MeOH/AcCH (94/6/0,2 ; v/v/v).

F)

15 A 0,98 g du composé de l'étape précédente dans 10 ml de DMF on ajoute 0,30 ml de pyrrolidine, 1,55 g de BOP et de la DIPEA pour obtenir un pH de 6-7. Après 2 heures et demie d'agitation le milieu réactionnel est repris par AcOEt et on lave par H₂O, NaOH 0,2N, HCl 0,2N, H₂O, une solution NaCl saturée. Après séchage et évaporation on obtient 1,13 g du composé attendu, F = 84-87°C.

20 RMN (DMSO + TFA) : 1,20 : s : 3H ; 1,45 : s : 9H ; 1,60-1,90 : m : 4H ; 3,00-3,50 : m : 6H ; 7,30 : d : 2H ; 7,80 : d : 2H;

G)

25 1,12 g du composé de l'étape précédente sont agités 1 heure dans un mélange de 10 ml de DCM et 12 ml de TFA. Après évaporation et séchage on obtient 1,15 g du composé attendu sous forme de solide.

Préparation 2.1

25 Acide 3-amino-3-(napht-2-yl)propionique, chlorhydrate.

On utilise la méthode décrite dans J. Am. Chem. Soc., 1936, 58, 299. On mélange 15,5 g de 2-formylnaphtalène, 10,4 g d'acide malonique et 15,4 g d'acétate d'ammonium dans 150 ml d'éthanol et on chauffe à reflux pendant 6 heures. Après refroidissement à TA, on essore, lave par EtOH et sèche. Le produit obtenu est dissous dans une quantité suffisante d'HCl 2N puis on filtre l'insoluble. La solution acide est concentrée par évaporation sous vide et le solide ainsi formé est recristallisé dans 20 ml de mélange AcOH/H₂O (1/1 ; v/v). On obtient 3,8 g du produit attendu.

35 Selon le mode opératoire décrit ci-dessus, on prépare les composés du TABLEAU 2 ci-après.

TABLEAU 2

$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{R}_2}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{COOH}, \text{ HCl}$		
5	Préparations	R ₂
10	2.2	
15	2.3	
20	2.4	
	2.5	

Préparation 2.6

Acide 3-(N-Boc)amino-3-(3,4-dichlorophényl)propionique.

A partir du composé de la Préparation 2.5, on prépare le bêta-aminoacide N-protégé de la façon suivante.

On dissout 10 g d'acide 3-amino-3-(3,4-dichlorophényl)propionique dans 100 ml d'eau et on ajoute 9 ml de triéthylamine, puis, progressivement, 9,3 g de (Boc)₂O dans 100 ml de dioxane. Après une nuit à TA sous agitation, on concentre le milieu puis on reprend par de l'eau en ajustant à pH = 9 par addition de soude 1 N. On lave 2 fois à l'éther, reprend la phase aqueuse et acidifie à pH = 3 par addition d'HCl 1 N, on extrait par AcOEt et concentre pour obtenir 3,9 g du composé attendu, F = 128°C.

RMN (DMSO)

1,25 ppm : s : 9H ; 2,50-2,65 ppm : mt : 2H ; 4,75 ppm : q : 1H ;
7,25 ppm : d : 1H ; 7,20-7,40 ppm : m : 3H

Préparation 2.7

Chlorhydrate de l'acide 3-amino-3-(3-isopropoxyphényl)propionique.

A) (3-isopropoxyloxy)benzaldehyde.

5 A 12,2 g de 3-hydroxybenzaldehyde dans 100 ml de DMSO on ajoute 3,4 g de K₂CO₃ et 1,5 g de chlorure de benzyltriéthylammonium puis on ajoute en 30 minutes 10 ml d'iodure d'isopropyle en solution dans 20 ml de DMSO et on laisse une nuit sous agitation à TA. On verse sur 400 ml d'eau puis on extrait par AcOEt, lave par une solution saturée de NaCl puis sèche sur Na₂SO₄ et évapore à sec. L'huile obtenue (14,4 g) est utilisé telle quelle à l'étape suivante.

10 B) Chlorhydrate de l'acide 3-amino-3-(3-isopropoxyphényl)propionique.

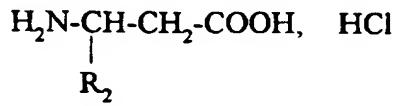
15 On chauffe une nuit à 80°C un mélange contenant 14 g de l'huile obtenue à l'étape précédente, 150 ml de méthoxyéthanol, 8,95 g d'acide malonique et 13,2 g d'acétate d'ammonium. Après refroidissement, on évapore à sec puis on dissout l'huile formée dans l'éthanol et 50 ml d'HCl 2N. On procède par évaporation fractionnée pour obtenir le composé attendu qui est essoré puis lavé par AcOEt. On obtient 4,56 g.

RMN (DMSO) : 1,25 : d : 6H ; 4,65 : heptuplet : 1H ; 7,20-7,55 : mt : 4H ; 9,95 : s : 1H.

En suivant le mode opératoire décrit dans la Préparation ci-dessus, on prépare les composés décrits dans le tableau ci-dessous.

20

TABLEAU 3



25

Préparation	R ₂	RMN
2.8		(DMSO) 2,85-3,15 : mt : 2H ; 3,85 : s : 3H ; 4,60 : t : 1H ; 6,95-7,45 : mt : 4H
30 2.9		(DMSO + TFA) 2,50-3,00 : mt : 2H ; 3,70 : s : 3H ; 4,50 : t : 1H ; 6,90 : d : 2H ; 7,40 : d : 2H
35 2.10		(DMSO + TFA) 2,80-3,10 : mt : 2H ; 4,60 : t : 1H ; 7,30-7,60 : m : 4H

5	2.11		(DMSO + TFA) 2,90-3,20 : mt : 2H ; 4,75 : t : 1H ; 7,00-8,05 : mt : 4H
10	2.12		(DMSO + TFA) 3,00-3,20 : mt : 2H ; 5,40-5,60 : mt : 1H ; 7,50-8,30 : m : 7H
15	2.13		(DMSO + TFA) 2,75-3,10 : mt : 2H ; 5,60 : t : 1H ; 7,00-7,45 : m : 4H
	2.14		(DMSO + TFA) 0,90-1,75 : m : 11H ; 2,40-2,70 : mt : 2H ; 3,15-3,30 : m : 1H
	2.15		(DMSO + TFA) 2,25 : s : 3H ; 2,80-3,05 : mt : 2H ; 4,55 : t : 1H ; 7,10-7,30 : m : 4H

Préparation 2.16

Acide 3-(N-Boc)amino-3-biphényl-4-ylpropionique.

A) Chlorhydrate de l'acide 3-amino-3-biphényl-4-yl-propionique.

On mélange 18,2 g de 4-phénylbenzaldehyde, 10,4 g d'acide malonique et 15,4 g d'acétate d'ammonium dans 150 ml de méthoxyéthanol. Après une nuit de chauffage à 80°C, on laisse refroidir puis le produit formé est lavé à l'éthanol, à l'éther, puis séché. Après un nouveau lavage à l'eau, le produit est recristallisé dans un mélange méthanol-eau avec un peu d'HCl. On obtient un mélange du produit attendu et de chlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide 3-amino-3-biphényl-4-yl-propionique, utilisé tel quel à l'étape suivante.

B) Acide 3-(N-Boc)amino-3-biphényl-4-ylpropionique.

On place le produit de l'étape précédente dans 200 ml de dioxane, on ajoute 55 ml de NaOH 2N et on laisse sous agitation à TA pendant 1 heure 40 minutes. On ajoute 13 g de Boc₂O et maintient l'agitation pendant une nuit. On filtre l'insoluble, dilue par 200 ml d'eau, lave le mélange par Et₂O puis acidifie à pH = 2,5 par addition d'HCl 2N en présence de 100 ml d'AcOEt. On extrait par AcOEt, lave par

KHSO₄/K₂SO₄, par une solution saturée de NaCl puis on sèche sur Na₂SO₄ et évapore à sec pour obtenir 11,03 g du composé attendu.

RMN (DMSO) : 1,40 : s : 9H ; 2,60-2,85 : mt : 2H ; 5,00 : qd : 1H ; 7,35-7,80 : mt : 10H ; 12,30 : se : 1H.

5

Préparation 2.17

Ester de 2,5-dioxopyrrolidin-1-yle de l'acide 3-(N-Boc)amino-3-biphényl-4-ylpropionique.

10

3,41 g de l'acide décrit à la Préparation ci-dessus est placé dans 50 ml de dioxane et traité par 1,26 g d'hydroxysuccinimide en présence de 2,5 g de DCC. On laisse une nuit sous agitation à TA puis on essore et lave à l'acétone. Le filtrat est évaporé à sec puis repris dans l'isopropanol. Le solide est essoré, lavé à l'éther et séché pour donner 3,46 g du composé attendu, F = 161°C.

RMN (DMSO) : 1,35 : s : 9H ; 2,80 : s : 4H ; 3,00-3,20 : mt : 2H ; 5,00 : qd : 1H ; 7,30-7,75 : mt : 10H.

15

Préparation 2.18

Acide (1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-1-yl)acétique.

Ce composé est préparé d'après J. Org. Chem., 1987, 52, 616-622.

A) 3,4-dihydroisoquinoléine.

20

On dissout 9,4 ml de 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine dans 200 ml de DCM et on ajoute progressivement 14,7 g de NBS. On laisse sous agitation à TA en refroidissant légèrement pour maintenir une température inférieure à 40°C pendant 30 minutes puis on ajoute 50 ml de NaOH 10N et laisse sous agitation 1 heure à TA. La phase organique est décantée et lavée par 100 ml d'eau puis 2 fois par 100 ml d'HCl 4N. Les phases aqueuses sont lavées au DCM puis amenées à pH = 9 par addition de NH₄OH concentrée. On extrait au DCM, sèche sur Na₂SO₄ et évapore à sec. L'huile obtenue est distillée. On obtient 7,16 g du composé attendu, Eb = 50-54°C sous 0,05 mbar.

25

B) Acide (1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-1-yl)acétique.

30

On triture dans un bain d'huile à 120°C un mélange contenant 6,62 g de 3,4-dihydroisoquinoléine et 5,13 g d'acide malonique. Le mélange s'épaissit et devient entièrement solide, il est réduit en poudre à la spatule. La durée totale de chauffage est de 40 minutes environ. Le mélange est refroidi vers 60°C et traité par 120 ml MeOH et 20 ml d'eau, ce qui dissout le milieu. Un premier jet est obtenu à froid puis un second en évaporant le filtrat et en cristallisant le résidu dans l'acétone.

35

RMN (DMSO + TFA) : 2,90-3,15 : mt : 4H ; 3,30-3,60 : mt : 2H ; 4,90 : t : 1H ; 7,20-7,40 : m : 4H.

Préparation 2.19

Acide 3-amino-3-phénylpropionique, trifluoroacétate, isomère (R).

A) Ester de (2-isopropyl-5-méthyl)cyclohexyle de l'acide 3-(N-Boc)amino-3-phénylpropionique, isomère (R).

5 Cette réaction est effectuée selon *Tetrahedron Letters*, 1988, 29, 6465-6466. On prépare une solution contenant 11,1 g d'acide 3-(N-Boc)amino-3-phénylpropionique, 7,5 g de L(-)menthol et 2,1 g de DMAP dans 400 ml de DCM ; après agitation, on introduit progressivement 11,2 g de DCC en solution dans 50 ml de DCM. Après une nuit sous agitation à TA, on filtre, lave à l'acétone le DCU et évapore à sec. Le résidu est repris dans 150 ml d'heptane à 80-90°C ; l'insoluble est filtré et la solution est abandonnée à TA pendant 4 heures. Le solide est essoré, lavé à l'heptane et séché à 40°C jusqu'à disparition de l'odeur de menthol. On obtient 4,25 g du composé attendu.

10 $\alpha_D^{25} = -16,5^\circ (c = 1, \text{ MeOH})$

B) Acide 3-(N-Boc)amino-3-phénylpropionique, isomère (R).

15 On porte à reflux pendant 4 heures un mélange contenant 4,22 g du composé de l'étape précédente, 15,7 ml de NaOH 1N dans 100 ml de méthanol. Le milieu réactionnel est refroidi, traité par 15,7 ml d'HCl 1N puis évaporé à sec et repris dans l'heptane. Après abandon quelques heures à TA, le produit cristallise, il est essoré, lavé à l'heptane puis séché à 40°C jusqu'à disparition de l'odeur de menthol. On obtient 2,65 g du composé attendu,

20 $\alpha_D^{25} = +42,1^\circ (c = 1, \text{ MeOH})$

C) Acide 3-amino-3-phénylpropionique, trifluoroacétate, isomère (R).

25 On dissout 2,3 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 15 ml de DCM et on ajoute 15 ml de TFA. Après 35 minutes sous agitation à TA, on évapore à sec. Le produit est repris dans l'isopropanol, on évapore puis cristallise dans Et₂O. On essore, lave par Et₂O et sèche pour obtenir 2,16 g du composé attendu.

Préparation 2.20

Acide 3-amino-4-phénylbutyrique, chlorhydrate, isomère (S).

A) Ester méthylique de l'acide 2-(N-Boc)amino-3-phénylpropionique, isomère (S).

30 On mélange 10,8 g de chlorhydrate d'ester méthylique de l'acide (L) 2-amino-3-phénylpropionique dans 150 ml de DCM et 7 ml de NEt₃ et on ajoute progressivement 13 g de (Boc)₂O dans 50 ml de DCM. Après 5 heures sous agitation à TA, on lave le milieu réactionnel par KHSO₄/K₂SO₄ puis une solution saturée de NaCl. On sèche pour éliminer (Boc)₂O en excès, puis on dissout dans

DCM et on ajoute 1,5 ml de N,N-diméthylpropanediamine. Après 4 heures sous agitation, on lave par KHSO₄/K₂SO₄ puis par une solution saturée de NaCl. On sèche sur Na₂SO₄ puis évapore à sec pour obtenir 11,9 g du composé attendu.

B) 2-(N-Boc)amino-3-phénylpropanol isomère (S).

5 Cette étape et les 2 suivantes sont effectuées selon Tetrahedron, 1994, 50 (31), 9457. On dissout 10 g du composé de l'étape précédente dans 120 ml de THF et on refroidit au bain de glace ; on ajoute 3,17 g de chlorure de lithium puis 2,8 g de borohydrure de sodium et, progressivement 170 ml d'EtOH. Après une nuit sous agitation à TA, on ajoute lentement 70 ml de KHSO₄ 1M et on concentre presque à 10 sec. On dilue dans le chloroforme et KHSO₄ 1M puis on extrait par le chloroforme. On lave par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore à sec pour obtenir 8,65 g du composé attendu.

C) Ester 2-amino-3-phénylpropylque de l'acide méthanesulfonique isomère (S).

15 On dissout 7,5 g du composé de l'étape précédente dans 40 ml de pyridine et on refroidit dans un bain de glace ; on ajoute en 15 ml 3,3 ml de chlorure de mésyle puis on laisse sous agitation 2 heures à TA. On ajoute en 5 minutes 15 ml d'eau puis on dilue le milieu à l'éther et lave par KHSO₄ 1M (2 fois), de l'eau, puis une solution saturée de NaCl ; on sèche sur Na₂SO₄ puis on évapore à sec pour obtenir 9,2 g du composé attendu.

20 $\alpha_D^{25} = -24,3^\circ$ (c = 1, MeOH)

D) 3-(N-Boc)amino-4-phénylbutyronitrile, isomère (S).

25 On prépare une solution contenant 9,05 g du composé de l'étape précédente avec 7,3 g d'éther couronne 18 crown 6 et 120 ml de DMSO et on ajoute sous agitation au bain de glace 9 g de cyanure de potassium. Après 5 heures de chauffage à 50°C, on refroidit puis on ajoute 600 ml d'Et₂O. On lave à l'eau (3 fois) puis par une solution saturée de NaCl ; on sèche sur Na₂SO₄ puis on évapore à sec pour obtenir 6,58 g du composé attendu.

E) Acide 3-amino-4-phénylbutyrique, chlorhydrate, isomère (S).

30 Cette étape est effectuée selon Tetrahedron Letters, 1990, 31, 5153. On met en suspension 4,1 g du composé de l'étape précédente dans 50 ml d'HCl 6N et on chauffe à reflux pendant 5 heures. On concentre pour obtenir un premier jet du composé attendu pur. Par évaporation à sec on obtient un deuxième jet du composé attendu 1,4 g souillé de NH₄Cl. Un échantillon est traité par (Boc)₂O et on mesure son pouvoir rotatoire,

35 $\alpha_D^{25} = -17^\circ$ (c = 1, MeOH)

littérature $\alpha_D^{25} = -16^\circ$ (c = 1, MeOH)

Préparation 2.21

5 Acide 3-amino-3-phénylpropionique, trifluoroacétate, isomère (S).

La préparation est identique à celle décrite en 2.19 mais en utilisant le D(+) menthol.

Préparation 3.1

Acide 3-phényl-3-(2,4,6-trichlorobenzènesulfonamido)propionique.

10 On dissout 1,15 g d'acide 3-amino-3-phénylpropionique dans 25 ml de dioxane et 7 ml de soude 1 N et on ajoute progressivement 1,95 g de chlorure de 2,4,6-trichlorobenzènesulfonyle dans 5 ml de dioxane en maintenant le pH à 10,5-11 par addition de soude 1 N. Après 2 heures sous agitation à TA, on dilue par 100 ml d'eau, extrait 2 fois par AcOEt et acidifie à pH = 2 par addition d'HCl 6N. Le solide formé est essoré, lavé à l'eau et séché à 40°C. On obtient 2,09 g du produit attendu, F = 218-219°C.

15 RMN (DMSO + TFA) : 2,60-2,95 : mt : 2H ; 4,75 : q : 1H ; 7,10-7,30 : m : 5H ; 7,60 : s : 2H ; 8,85 : d : 1H.

Préparation 3.2

20 Acide 3-(napht-2-yl-sulfonamido)-3-phénylpropionique.

On dissout 4,13 g d'acide 3-amino-3-phénylpropionique dans 100 ml de dioxane et 25 ml de soude 1 N et on ajoute par petites portions 5,6 g de chlorure de naphtalène-2-sulfonyle en maintenant à pH = 10,5-11 par addition de soude N. Après 2 heures sous agitation à TA, on dilue par 400 ml d'eau et ajoute HCl 2N pour obtenir pH = 2. On extrait par AcOEt, lave par un tampon $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$, sèche sur Na_2SO_4 et évapore à sec. Le résidu est trituré dans l'heptane, décanté puis séché sous vide. On obtient 7,33 g du produit attendu, F = 126-129°C.

25 RMN (DMSO + TFA) : 2,55-2,70 : mt : 2H ; 4,70 : t : 1H ; 6,85-8,15 : m : 12H.

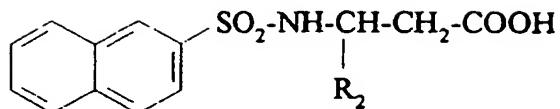
Préparation 3.3

30 Acide 2-hydroxy-3-(napht-2-yl-sulfonamido)-3-phénylpropionique.

Ce composé est préparé selon Bull. Soc. Chim., France, 1940, 593-603.

35 En opérant selon les modes opératoires décrits dans les Préparations 3.1 et 3.2, à partir des composés obtenus dans les Préparations 2 et du chlorure de naphtalène-2-sulfonyle, on obtient les acides décrits dans le TABLEAU 4 ci-dessous.

TABLEAU 4



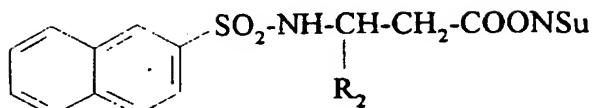
Préparations	R ₂	RMN	F°C
3.4		(DMSO) 2,80 : d : 2H ; 4,90 : q : 1H ; 7,15-8,20 : m : 14H ; 8,60 : d : 1H	145-150
3.5		(DMSO + TFA) 2,00-2,20 : mt : 2H ; 4,45 : t : 1H ; 7,10-8,25 : m : 11H	223-228
3.6		(DMSO) 2,50-2,75 : mt : 2H 4,60-4,80 : mt : 3H 6,65-8,15 : m : 16H 8,40 : se : 1H	253-255
3.7		RMN (DMSO) 2,40-2,65 : mt : 2H 4,65 : s : 2H ; 4,75 : qd : 1H ; 6,40-8,05 : m : 16H 8,40 : se : 1H	

Les acides décrits ci-dessus sont transformés par action du N-hydroxysuccinimide en présence de DCC dans le DMF. Les composés obtenus sont décrits dans le TABLEAU 5 ci-après.

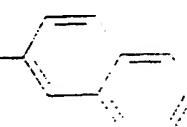
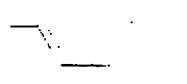
30

35

TABLEAU 5



5

Préparations	R_2	RMN (DMSO)	F°C
3.8		2,75 : s : 4H ; 3,20 : mt : 2H ; 4,90 : qd : 1H ; 7,20-8,10 : m : 14H ; 8,70 : d : 1H	165
3.9			192
3.10			187
3.11		2,80 : s : 4H ; 3,15 : mt : 2H ; 4,65 : s : 2H ; 4,75 : qd : 1H ; 6,45-7,95 : mt : 4H ; 7,25-8,20 : mt : 12H ; 8,60 : d : 1H	110

Préparation 3.12

Acide 3-(2-hydroxyphényl)-3-(napht-2-yl-sulfonamido)propionique.

On dissout 1,1 g d'acide 3-amino-3-(2-hydroxyphényl)propionique, chlorhydrate, préparé selon J. Agric. Food Chem., 1977, 25, 965, dans 25 ml de dioxane et l'on ajoute 10 ml de NaOH N ; on ajoute progressivement 1,12 g de chlorure de naphtalène-2-sulfonyle en maintenant à pH = 11,5-12 par addition de NaOH , 1 N. Après 2 heures sous agitation à TA, on dilue le milieu réactionnel dans l'eau, lave par AcOEt (2 fois) puis on acidifie à pH = 1,5-2 par addition d'HCl 6N. Le précipité blanc formé est essoré, lavé à l'eau et séché pour obtenir 0,82 g du produit attendu, F = 190-200°C.

RMN (DMSO)

2,50-3,20 : mt : 2H ; 4,80 : mt : 1H ; 6,95-8,30 : m : 11H ; 8,75 : s : 1H.

Préparation 3.13

Acide 3-phényl-3-(quinol-2-ylsulfonamido)propionique.

5 A) Chlorure de quinoléine-2-sulfonyle.

On met en suspension 3,2 g de 2-mercaptopquinoléine dans 40 ml d'eau contenant 0,156 g de trichlorure de fer. On laisse refroidir dans un bain de glace puis on fait barboter pendant 1 heure du chlore à 4°C. On évapore puis on reprend dans un minimum d'eau, essore et sèche pour obtenir 2,30 g du composé attendu sous forme sèche.

10 B) Acide 3-phényl-3-(quinol-2-ylsulfonamido)propionique.

On dissout 1,65 g du composé préparé à l'étape précédente dans 40 ml de dioxane, on ajoute 20 ml de NaOH 1N et, peu à peu, 2,27 g d'acide 3-amino-3-phénylpropionique, en maintenant à pH = 10. On laisse 18 heures sous agitation à TA puis on évapore à sec. Le résidu est repris par un mélange DCM-H₂O, on décante puis on extrait à l'eau. On acidifie à pH = 1 par addition d'HCl puis on essore et sèche sur MgSO₄ pour obtenir 1,9 g du composé attendu.

15 RMN (DMSO + TFA) : 2,4-2,9 : m : 2H ; 4,9 : mt : 1H ; 6,9-7,1 : mt : 3H ; 7,2 : d : 2H ; 7,7-8,1 : m : 5H ; 8,4 : d : 1H ; 8,8 : d : 1H.

20 Préparation 3.14

Acide 3-phényl-3-(quinol-8-ylsulfonamido)propionique.

Ce composé est préparé selon le mode opératoire décrit ci-dessus à partir du chlorure de quinoléine-8-sulfonyle.

25 Préparation 3.15

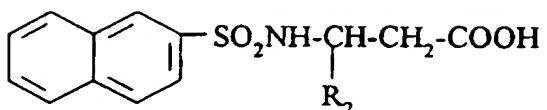
Acide 3-(3-isopropoxyphényl)-3-(naph-2-ylsulfonamido)propionique.

1,3 g du composé de la Préparation 2.7 sont mis en suspension dans 20 ml de dioxane et traité par NaOH 2N puis NaOH 1N pour porter à pH = 12. On ajoute par petites fractions 1,13 g du chlorure de naph-2-ylsulfonyle tout en maintenant le pH à pH = 10,5-11,5 par addition de NaOH 1N. On laisse sous agitation 2 heures à TA puis on dilue à l'eau, lave par AcOEt puis amène à pH = 2 par addition d'HCl 2N. On extrait par AcOEt puis lave par un tampon KHSO₄/K₂SO₄ et par une solution saturée de NaCl. On sèche sur Na₂SO₄ et concentre pour obtenir 900 mg du composé attendu, F = 126°C.

30 RMN (DMSO) : 0,95 : d : 6H ; 2,40-2,55 : mt : 2H ; 4,10 : qt : 1H ; 4,60 : qd : 1H ; 6,20 - 8,05 : mt : 11H ; 8,30 : d : 1H ; 12,20 : se : 1H.

En suivant le mode opératoire décrit à la Préparation ci-dessus, et en utilisant comme produit de départ les composés des Préparations 2.8 à 2.15 on prépare les composés décrits dans le Tableau 6 ci-après.

TABLEAU 6



			R_2		
5	Préparation			RMN	$^{\circ}\text{C}$
10	3.16			(DMSO) 2,35-2,55 : mt : 2H ; 3,35 : s : 3H ; 4,60 : qd : 1H ; 6,20-6,85 : mt : 4H ; 7,40-8,0 : mt : 7H ; 8,30 : d : 1H ; 12,20 : se : 1H	154
15	3.17			(DMSO) 2,35-2,60 : mt : 2H ; 3,35 : s : 3H ; 4,55 : qd : 1H ; 6,35 : d : 2H ; 6,90 : d : 2H ; 7,40-7,95 : mt : 7H ; 8,25 : d : 1H ; 12,20 : se : 1H	139
20	3.18			(DMSO) 2,40-2,70 : mt : 2H ; 4,60 : mt : 1H ; 6,70-7,10 : m : 4H ; 7,40-8,20 : m : 7H ; 8,45 : de : 1H ; 12,30 : se : 1H	133
25	3.19			(DMSO) 2,40-2,70 : mt : 2H ; 4,70 : qd : 1H ; 7,00-8,00 : m : 11H ; 8,45 : d : 1H ; 12,20 : se : 1H	164
30	3.20			(DMSO) 2,80 : de : 2H ; 5,60 : mt : 1H ; 7,10-8,10 : m : 14H ; 8,65 : d : 1H ; 12,30 : se : 1H	189
	3.21			(DMSO) 2,45-2,65 : mt : 2H ; 4,70 : qd : 1H 6,60-7,05 : m : 4H ; 7,50-8,15 : m : 7H ; 8,50 : d : 1H ; 12,30 : se : 1H	167

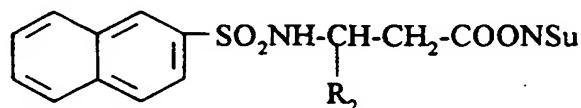
3.22		(DMSO + TFA) 0,80-1,60 : m : 11H ; 1,85-2,30 : mt : 2H ; 3,40 : qd : 1H ; 7,50-8,30 : m : 7H	198
3.23		(DMSO) 1,85 : s : 3H ; 2,45-2,65 : mt : 2H ; 4,65 : qd : 1H ; 6,60-6,90 : m : 4H ; 7,50-8,15 : m : 7H ; 8,40 : de : 1H ; 12,20 : se : 1H	102

5

10 Les acides décrits ci-dessus (Préparations 3.15 à 3.23) sont transformés par action du N-hydroxysuccinimide en présence de DCC dans le dioxane. Les composés obtenus sont décrits dans le Tableau 7 ci-après.

15

TABLEAU 7



Préparations	R ₂	RMN	F°C
3.24		-	97
3.25		-	142
3.26		-	135
3.27		-	163

35

3.28			142	
5	3.29		(DMSO + TFA) 2,70 : s : 4H ; 3,25 : d : 2H ; 5,60 : t : 1H ; 7,05-7,95 : m : 14H	192
10	3.30		(DMSO) 2,70 : s : 4H ; 2,95-3,10 : mt : 2H ; 4,75 : qd : 1H ; 6,50-6,90 : m : 4H ; 7,45-8,10 : m : 7H ; 8,60 : d : 1H	174
15	3.31		(DMSO + TFA) 0,60-1,60 : m : 11H ; 2,40-2,80 : mt : 2H ; 2,70 : s : 4H ; 3,35 : mt : 1H ; 7,50-8,30 : m : 7H	135
20	3.32			142

Préparation 3.33

Acide 3-(3,4-dichlorobenzènesulfonamido)-3-phényl propionique.

A) Chlorure de 3,4-dichlorophénylbenzènesulfonyle.

On met en suspension dans 60 ml d'eau, 5,4 g de (3,4-dichloro)thiophénol ; on ajoute 0,234 g de FeCl_3 et on laisse barboter du chlore pendant une heure à une température inférieure à 10°C. On évapore, essore, lave à l'eau puis séche par entraînement azéotropique pour obtenir 6,7 g du composé attendu.

B) Acide 3-(3,4-dichlorobenzènesulfonamido)-3-phényl propionique.

On procède ensuite selon le mode opératoire de la Préparation 3.1 pour obtenir le composé attendu.

RMN (DMSO) : 2,5-2,9 : m : 2H ; 4,6-4,8 : q : 1H ; 7,1 : s : 5H ; 7,5-7,7 : mt : 3H ; 8,7 : d : 1H ; 12,4 : s : 1H.

Préparation 3.34

Acide 3-(5,6,7,8-tétrahydronapht-2-ylsulfonamido)-3-phényl propionique.

A) 5,6,7,8-tétrahydronaphtalène-2-sulfonate de sodium.

On dissout 3,9 g de 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène dans 10 ml de CCl_4 anhydre à 0°C ; on ajoute 4,3 g de dioxane dans 10 ml de CCl_4 puis 6,1 ml d'anhydride sulfurique. On laisse sous agitation 18 heures à TA puis 3 heures à 80°C. On ajoute un mélange eau/glace puis on extrait à l'éther. La phase aqueuse est ajustée à pH = 5 6,5 par addition de NaOH 5N. On essore, sèche sur Na_2SO_4 , puis par entraînement azéotropique. On obtient 10,6 g.

B) Chlorure de 5,6,7,8-tétrahydronaphtalène-2-sulfonyle.

On mélange 2 g du sulfonate obtenu à l'étape précédente et 5 g de pentachlorure de phosphore et on chauffe à reflux pendant 6 heures. On évapore, jette sur un 10 mélange eau/glace puis on extrait au DCM, sèche sur Na_2SO_4 et évapore pour obtenir 1,5 g du composé attendu.

C) Acide 3-(5,6,7,8-tétrahydronapht-2-ylsulfonamido)-3-phényl propionique.

On procéde ensuite selon le mode opératoire de la Préparation 3.1 pour obtenir le produit attendu.

15 RMN (DMSO) : 1,6-1,8 : m : 4H ; 2,5-2,8 : m : 6H ; 4,5-4,7 : dd : 1H ; 7,7,2 : m : 7H ; 7,3 : d : 1H ; 8,1 : d : 1H ; 12,3 s : 1H.

Préparation 3.35

Acide 1-(napht-2-ylsulfonamido)-indane-2-carboxylique.

A) Ester méthylique de l'acide (1-oxo)indane-2-carboxylique.

20 La réaction est effectuée selon J. Med. Chem., 1970, 650. On mélange une suspension de 6,75 g d'hydrure de sodium à 80 % dans l'huile et 45 g de carbonate de méthyle dans 120 ml de benzène. A 60°C, on ajoute en 1 heure et demie 11,9 g d'indan-1-one dissoute dans 100 ml de benzène puis on porte à reflux. Après 1 heure, on distille de benzène. On ajoute du xylène et on porte à nouveau à reflux. 25 Après 1 heure, on refroidit, ajoute 30 ml d'AcOH et verse sur 200 ml d'un mélange eau/glace contenant 30 ml d'HCl 1N. L'insoluble est éliminé par filtration puis le filtrat est extrait par Et_2O . On lave à l'eau, par une solution saturée de NaHCO_3 , à l'eau, par une solution saturée de NaCl, puis on sèche sur Na_2SO_4 . On chromatographie sur silice en éluant par AcOEt/hexane (1/3 ; v/v) pour obtenir 3,05 30 g du composé attendu.

RMN (DMSO) : 3,25-3,50 : mt : 2H ; 3,70 : s.d. : 3H ; 4,85-4,90 : mt : 1H ; 7,40-7,80 : m : 4H. Signaux multiples car le produit est en partie sous forme énolique.

35 Remarque : en utilisant le THF comme solvant au lieu du benzène et du xylène, on obtient un meilleur rendement : 67 % au lieu de 30 %.

B) Ester méthylique de l'acide 1-hydroxyiminoindane-2-carboxylique.

La réaction est effectuée selon J. Heterocycl. Chem., 1974, 11, 982. 3,04 g du composé de l'étape précédente dans 9 ml de MeOH sont ajoutés en 10 minutes à un mélange de 2,21 g d'acétate de sodium et 3,1 g d'hydroxylamine chlorhydrate dans 3 ml d'eau. Ensuite on chauffe à reflux pendant 1 heure 30 minutes puis on refroidit et extrait par AcOEt. On lave à l'eau, par une solution de NaHCO₃ 3/4 saturée, à l'eau, par une solution saturée de NaCl. Après évaporation d'AcOEt on obtient 3,28 g du composé attendu sous forme solide.

C) Ester méthylique de l'acide 1-aminoindane-2-carboxylique, chlorhydrate.

On dissout 3,27 g du composé de l'étape précédente dans 80 ml d'EtOH, on ajoute 1,2 g de Pd/C à 10 % puis 20 ml d'éthanol chlorhydrique 1M et on laisse sous agitation sous pression d'hydrogène (5 bars), à TA, pendant une nuit. Le catalyseur est filtré, le filtrat est concentré sous vide puis repris par AcOEt et de l'eau. On décante l'eau puis on amène à pH = 8,5 par addition de NaOH 2N. On extrait par AcOEt, lave à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore. Le résidu est repris dans 20 ml de MeOH et 6 ml de HCl 2,5N. On concentre sous vide puis le résidu est trituré dans Et₂O. On obtient 2,71 g du composé attendu sous forme de poudre.

D) Ester méthylique de l'acide 1-(napht-2-ylsulfonamido)-indane-2-carboxylique.

On place 0,91 g du composé précédent dans 10 ml de chloroforme puis on ajoute par petites portions 0,95 g de chlorure de naphtalène-2-sulfonyle et 0,68 ml de DIPEA par petites portions pour maintenir à pH = 7-8. Après 3 heures, le milieu réactionnel est extrait par AcOEt puis on lave par NaOH 0,05N, HCl 0,25N, de l'eau et une solution saturée de NaCl. On obtient 0,99 g du composé attendu sous forme d'un solide blanc rosé.

RMN (DMSO + TFA) : 2,80-3,30 : mt : 2H ; 3,40 : s : 3H ; 3,50 : q : 1H ; 5,10 : d : 1H ; 6,40-8,50 : mt : 11H.

E) Acide 1-(napht-2-ylsulfonamido)-indane-2-carboxylique.

On place 0,98 g du composé de l'étape précédente dans 10 ml de MeOH, on ajoute 1 ml de KOH 8,36 N et on chauffe 3 heures à 50°C puis on rajoute 0,25 ml de KOH 8,36 N. Après 2 heures, on dilue le milieu par addition d'eau et d'AcOEt et on amène à pH = 2,5 par addition d'HCl 1N. On décante la phase organique, lave par H₂O, une solution saturée de NaCl puis on sèche sur Na₂SO₄ et évapore. On obtient 0,80 g du composé attendu sous forme de mousse.

Préparation 3.36

Acide [2-(naphtalène-2-sulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-1-yl]acétique.

1,91 g d'acide (1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-1-yl)acétique (Préparation 2.18) est mis en suspension dans 25 ml de dioxane, on ajoute 10 ml de NaOH, 1N, puis, par petites fractions, 2,3 g de chlorure de naphtalène-2-sulfonyle et on maintient à pH = 10,5-12 par addition de NaOH 1N. On maintient sous agitation à pH constant pendant 2 heures à TA. Le milieu réactionnel est dilué par 100 ml d'eau puis lavé 2 fois par AcOEt et amené à pH = 1,2 par addition d'HCl 6N en présence d'AcOEt. On extrait par AcOEt, lave par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore à sec. Le produit attendu cristallise dans l'heptane, il est essoré, lavé à l'heptane puis séché pour donner 3,14 g, F = 132°C.

10 RMN (DMSO + TFA) : 2,40-2,80 : m : 4H ; 3,40-3,90 : m : 2H ; 5,45 : t : 1H ;
6,90-7,20 : m : 4H ; 7,50-8,40 : m : 7H.

Préparation 3.37

15 On prépare l'ester de 2,5-dioxopyrrolidin-1-yle de l'acide ci-dessus par action de NSuOH en présence de DCC dans le dioxane.

RMN (DMSO + TFA) : 2,50-2,70 : m : 2H ; 2,75 : s : 4H ; 3,10-3,35 : mt : 2H ;
3,50-3,80 : mt : 2H ; 5,50 : t : 1H ; 6,80-8,40 : m : 11H.

Préparation 3.38

20 Acide 3-(napht-2-ylsulfonamido)-3-phénylpropionique, isomère (R).

25 2 g du composé de l'étape 2.19 sont placés dans 30 ml de dioxane en présence de 7,2 ml de NaOH 2N ; on ajoute par petites portions 1,6 g de chlorure de napht-2-ylsulfonyle tout en maintenant à pH = 10,5-11,5 par addition de NaOH 1N. Après 2 heures sous agitation à TA on dilue par addition de 100 ml d'eau puis on lave par AcOEt (plusieurs fois). La phase aqueuse est diluée par AcOEt puis traitée par HCl 2N jusqu'à pH = 2,2. On extrait par AcOEt, lave par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore à sec. Le composé attendu cristallise dans l'heptane, il est essoré, lavé à l'heptane puis séché. On obtient 2,2 g, F = 123-126°C.

30 $\alpha_D^{25} = +67,9$ (c = 1 ; MeOH)

Préparation 3.39

Ester de 2,5-dioxopyrrolidin-1-yle de l'acide 3-(napht-2-ylsulfonamido)-3-phénylpropionique, isomère (R).

35 On prépare une solution de 2 g du composé précédent et 657 mg de N-hydroxysuccinimide dans 35 ml de dioxane et on ajoute progressivement 1,24 g de DCCI dans 10 ml de dioxane. Après 5 heures sous agitation à TA, le DCU est

essoré, lavé à l'acétone puis le filtrat est évaporé à sec. Le résidu est repris dans l'isopropanol. Le produit qui cristallise est essoré, lavé par Et_2O puis séché. On obtient 2,18 g du composé attendu.

Préparations 3.40 et 3.41

5 On procède comme dans les 2 Préparations décrites ci-dessus à partir du composé de la Préparation 2.21 pour obtenir l'acide 3-(napht-2-ylsulfonamido)-3-phénylpropionique, isomère (S) et son ester de 2,5-dioxopyrrolidin-1-yle.

Préparation 3.42

10 Acide 3-(4-chlorophényl)-3-(napht-2-ylsulfonamido)propionique, isomère (R).
A) Acide 3-(4-chlorophényl)-3-(phénylacétamido)propionique.

10 A) Acide 3-(4-chlorophényl)-3-(phénylacétamido)propionique.

On dissout 9,6 g d'acide 3-amino-3-(4-chlorophényl)propionique dans 200 ml de dioxane et environ 50 ml de NaOH 1N pour atteindre pH = 10,5-11,5. Le milieu est refroidi à +5°C puis on ajoute progressivement 6,34 ml de chlorure d'acide phénylacétique en maintenant à pH = 10,5-11,5 et à une température entre +5°C et +10°C. On maintient l'agitation pendant 1 heure et demie puis on concentre le milieu de moitié avant de diluer par 500 ml d'eau. On lave 2 fois par AcOEt puis on acidifie à pH = 1-2 par addition d'HCl 6N. Le solide est essoré, lavé à l'eau et séché pour donner 14 g du composé attendu.

B) Acide 3-Amino-3-(4-chlorophényl)propionique, isomère (R).

20 Cette étape est effectuée selon Syn. Letters, 1993, 339. On met en suspension 16,8 g du composé de l'étape précédente dans 300 ml d'eau et on ajoute NH₄OH 1N jusqu'à obtention de pH = 7,5. On ajoute 0,6 ml de pénicillamidase® Sigma et laisse sous agitation 72 heures à 40°C. Le composé attendu précipite. Il est essoré, lavé à l'eau, à l'acétone, puis séché à 40°C. On obtient 2,85 g.

$$25 \quad \alpha_D^{25} = -5^\circ \text{ (c = 1, HCl 1N)}$$

C) Acide 3-(4-chlorophényl)-3-(napht-2-ylsulfonamido)propionique, isomère (R)

1 g du composé obtenu à l'étape précédente est dissous dans 15 ml de dioxane et 5 ml de NaOH 1N pour atteindre pH = 10,5-11,5. On ajoute progressivement 1,15 g de chlorure de (napht-2-yl)sulfonyle tout en maintenant le pH constant. Après 2 heures sous agitation à TA, on dilue le milieu par addition d'un égal volume d'eau puis on lave 2 fois par AcOEt. Le milieu est acidifié à pH = 1,3 par addition d'HCl 6N. On extrait par AcOEt, lave par une solution saturée de NaCl (plusieurs fois). On sèche sur Na₂SO₄, évapore à sec puis le produit attendu cristallise dans l'heptane. On obtient 1,31 g.

$$\alpha_D^{25} = +92^\circ \text{ (c = 1, MeOH)}$$

Préparation 3.43

On prépare l'ester de 2,5-dioxopyrrolidin-1-yle de l'acide ci-dessus selon la technique habituelle.

Préparation 3.44

5

Acide 4-phényl-3-(napht-2-ylsulfonamido)butanoïque, isomère (S).

10

On dissout 1,08 g du composé de la Préparation 2.20 dans 30 ml de dioxane et 10 ml d'eau. On ajoute NaOH 10N pour atteindre pH = 14 puis on ajoute par petites fractions 1,13 g de chlorure de napht-2-ylsulfonyle en maintenant le pH = 10,5-11,5. On maintient l'agitation pendant 2 heures puis on dilue à l'eau et lave par AcOEt. On dilue à nouveau par AcOEt et acidifie à pH = 2 par addition d'HCl 2N et extrait par AcOEt ; on lave par une solution saturée de NaCl (plusieurs fois) puis on sèche et évapore à sec. Par addition d'heptane le produit attendu cristallise. On obtient 1,25 g.

15

$$\alpha_D^{25} = -26,8 \text{ (c = 1 ; MeOH)}$$

Préparation 3.45

On prépare l'ester de 2,5-dioxopyrrolidin-1-yle de l'acide ci-dessus en utilisant les techniques habituelles.

Préparation 3.46

20

Acide (2S, 4R) (4-(benzyloxy)-1-(napht-2-ylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl)acétique.

A) Acide 4-(hydroxy)-1-(napht-2-ylsulfonyl)pyrrolidin-2-carboxylique.

25

On dissout 2,62 g de (2S, 4R) 4-hydroxyproline dans 15 ml d'eau contenant 5,9 g de Na₂CO₃ et on ajoute 5,21 g de chlorure de napht-2-ylsulfonyle. Après 18 heures d'agitation énergique à TA, on essore puis on acidifie le filtrat à pH = 1. On essore à nouveau, lave à l'eau et sèche pour obtenir 4,1 g du composé attendu.

B) Acide 4-(benzyloxy)-1-(napht-2-ylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl acétique.

30

On dissout 1 g du composé de l'étape précédente dans 20 ml de DMF à 0°C sous azote ; on ajoute 0,204 g d'hydrure de sodium à 80 % dans l'huile puis on laisse sous agitation 1 heure à 0°C et 30 minutes à TA. On refroidit à 0°C puis on ajoute 10 mg d'éther couronne 16 Crown 6 et 0,921 ml de bromure de benzyle. On laisse sous agitation 1 heure à 0°C puis 18 heures à 50°C et on ajoute 10 ml de NaOH N. Après 18 heures sous agitation à TA, on dilue par de l'eau puis on extrait à l'éther et acidifie à pH = 2 par addition d'HCl 1N. On extrait par AcOEt, sèche sur Na₂SO₄ et évapore pour obtenir 0,8 g du composé attendu.

35

C) (2S, 4R) 4-Benzylxy-2-hydroxyméthyl-1-(napht-2-ylsulfonyl)pyrrolidine.

On dissout 2,8 g du composé de l'étape précédente dans 20 ml de THF. On ajoute 1,12 ml de NEt₃ puis 0,968 ml de chloroformiate d'éthyle en 30 minutes à TA, enfin on ajoute 0,762 g de borohydrure de sodium dans 5 ml d'eau. Après 20 heures sous agitation à TA, on évapore puis on reprend par 20 ml d'eau et on acidifie à pH = 3 par addition de HCl 1N. On essore, lave à l'eau, sèche puis on précipité dans le mélange AcOEt/hexane pour obtenir 1,9 g du composé attendu.

5

D) (2S, 4R) 4-Benzylxy-2-mésyloxyméthyl-1-(napht-2-ylsulfonyl)pyrrolidine.

10

On dissout 3 g du composé de l'étape précédente dans 100 ml de DCM à 0°C, on ajoute 1,28 ml de NEt₃ puis 0,72 ml de chlorure de mésyle. Après 30 minutes sous agitation à 0°C, on rajoute 1,28 ml de NEt₃ puis 0,72 ml de chlorure de mésyle puis on laisse sous agitation 30 minutes à TA. On lave à froid par KHSO₄/K₂SO₄ puis on filtre l'insoluble, sèche le filtrat et évapore. Le résidu repris par Et₂O est utilisé tel quel à l'étape suivante.

15

E) (2S, 4R) 4-Benzylxy-2-cyanométhyl-2-(napht-2-ylsulfonyl)pyrrolidine.

20

On dissout le produit de l'étape précédente dans 50 ml de DMSO, on ajoute 2 g d'éther couronne 10 Crown 6 et on refroidit au bain de glace. On ajoute ensuite 5 g de cyanure de potassium et on chauffe pendant 4 heures à 50°C. Le milieu est dilué par 250 ml d'AcOEt puis on lave à l'eau, sèche et évapore. On reprend à l'éther. Le composé attendu cristallise et l'on obtient 1,7 g.

F) Ester éthylique de l'acide (2S, 4R) (4-(benzylxy)-1-(napht-2-ylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl)acétique.

25

On dissout 1,6 g du composé de l'étape précédente dans 50 ml d'éthanol saturé en HCl à 0°C. On laisse sous agitation 48 heures à +4°C puis on évapore. Le résidu est repris par EtOH et évaporé (2 fois) puis repris par Et₂O et évaporé (2 fois). On ajoute 20 ml d'eau bouillante puis on ajoute quelques ml de mélange dioxane/EtOH pour homogénéiser. La solution est chauffé 15 minutes à 100°C. On évapore, reprend par du dioxane puis on neutralise à pH = 6 par addition de NaOH 1N. La solution est utilisé tel quel à l'étape suivante.

30

G) Acide (2S, 4R) (4-(benzylxy)-1-(napht-2-ylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl)acétique.

A la solution de l'étape précédente on ajoute 2,4 ml de NaOH 5N et on chauffe à 50°C pendant 30 minutes. On évapore le solvant puis on acidifie à pH = 3 par addition d'HCl concentré. On essore, lave à l'eau, sèche pour obtenir 1,44 g du composé attendu.

Préparation 4.1

35

A) N-(2-(4-(3,4-dihydroimidazol-2-yl)phényl)-1-((pyrrolidin-1-yl)carbonyl)éthyl)-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(N-Boc)aminopropionamide.

On dissout 1,09 g de 1-[2-amino-3-(4-(3,4-dihydroimidazol-2-yl)phényl)propionyl]pyrrolidine, dichlorhydrate dans 15 ml de DMF, on ajoute 350 µl de NEt₃ et on agite quelques minutes avant d'ajouter 835 mg d'acide 3-((N-Boc)amino)-3-(3,4-dichlorophényl) propionique (obtenu à la Préparation 2.6) et 515 mg de DCC.

Après 3 heures sous agitation, on évapore à sec puis on reprend le résidu par du méthanol. On essore le DCU, concentre de moitié et dilue à l'acétone. On filtre puis évapore à sec. Le résidu est chromatographié en éluant avec un mélange chloroforme/méthanol (de 100/2,5 à 100/20 ; v/v).

10 B) N-(2-(4-(3,4-dihydroimidazol-2-yl)phényl)-1-((pyrrolidin-1-yl)carbonyl)éthyl)-3-(3,4-dichlorophényl)-3-aminopropionamide.

Le produit brut obtenu à l'étape précédente est placé dans 20 ml d'une solution d'HCl 4N dans le dioxane et suffisamment de MeOH pour permettre la dissolution complète. Après 1 heure à TA, on évapore à sec, triture le résidu 2 fois dans l'éther puis essore, lave à l'éther et sèche sous vide en présence de KOH. On obtient 225 mg du composé attendu.

Préparation 4.2

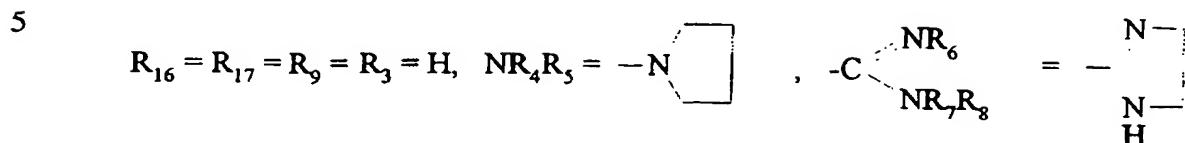
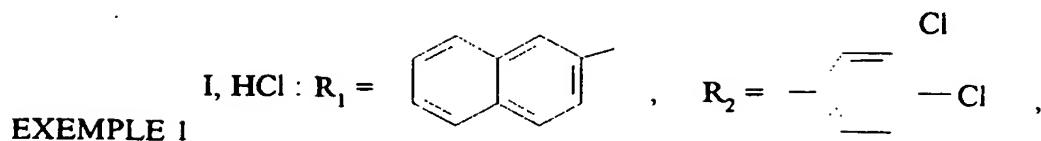
N-[2-(4-cyanophényl)-1-((pyrrolidin-1-yl)carbonyl)éthyl]-3-phényl-3-aminopropionamide, trifluoroacétate, isomère (R,R).

20 A) N-[2-(4-cyanophényl)-1-((pyrrolidin-1-yl)carbonyl)éthyl]-3-phényl-3-(N-Boc)aminopropionamide, isomère (R,R).

On prépare l'ester de 2,5-dioxopyrrolidin-1-yle de l'acide obtenu à la Préparation 2.19, étape B. On ajoute 800 mg de ce composé à un mélange contenant 790 mg du composé de la Préparation 1.13 dans 15 ml d'acetonitrile et 380 µl de DIPEA. On laisse sous agitation quelques heures puis on abandonne une nuit à TA. Le milieu est évaporé à sec, repris par KHSO₄/K₂SO₄ puis extrait par AcOEt. La phase organique est lavée par une solution saturée de NaCl puis séchée sur Na₂SO₄ et évaporée à sec. On obtient 1,1 g du composé attendu qui cristallise dans l'heptane.

30 B) N-[2-(4-cyanophényl)-1-((pyrrolidin-1-yl)carbonyl)éthyl]-3-phényl-3-aminopropionamide, trifluoroacétate, isomère (R,R).

On dissout 1 g du composé de l'étape précédente dans 6 ml de DCM puis on ajoute 6ml de TFA et laisse sous agitation 35 minutes à TA. Le milieu réactionnel est évaporé à sec, on redissout dans l'isopropanol, puis on évapore, triture dans Et₂O, essore et sèche pour obtenir 0,88 g du composé attendu.



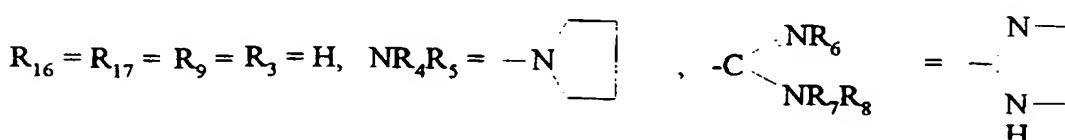
10 Dans 10 ml de dioxane et 5 ml d'eau, on dissout 210 mg du composé de la Préparation 4.1 et on ajoute de la soude, 1 N pour atteindre $\text{pH} = 9,5$. On ajoute en 3 fois 84 mg de chlorure de naphtalène-2-sulfonyle en maintenant à $\text{pH} = 9,9,5$ par addition de soude 0,5N. Après une nuit à TA, on dilue le milieu par de l'eau et acidifie à $\text{pH} = 2,5$ par addition d'HCl, 1 N. Le solide formé est chromatographié sur Sephadex® LH20 en éluant par du méthanol. La fraction contenant le produit attendu est concentrée, traitée par une solution d'HCl 4N dans le dioxane puis évaporée à sec ; le résidu est repris dans l'éther, essoré et séché. On obtient 41 mg du composé attendu.

15 $\text{MH}^+ : 692$: profil isotopique dichloré

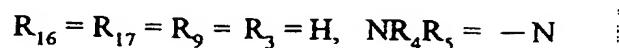
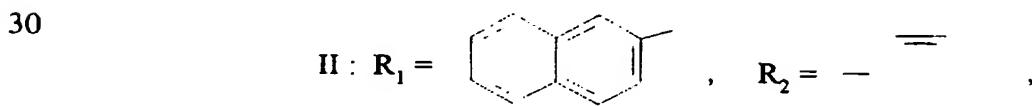
20 RMN (DMSO + TFA)

25 1,40-1,70 : m : 4H ; 2,50-3,40 : m : 8H ; 4,00 : sd : 4H ; 4,45-4,70 : m : 2H ; 6,60-8,00 : m : 14 H

EXAMPLE 2



A)



35 On mélange 715 mg du composé de la Préparation 1.1, 15 ml de CH_3CN , 250 μl de triéthylamine, 710 mg du composé de la Préparation 3.2 et 450 mg de DCC et

on laisse 5 heures sous agitation à TA. On évapore à sec, reprend le résidu dans l'acétone, essore le DCU puis évapore à nouveau à sec. Le résidu est trituré dans l'éther puis décanté, plusieurs fois. On sèche sous vide en présence de P_2O_5 pour obtenir 610 mg du composé attendu, $F = 195-200^\circ C$.

5 RMN (DMSO + TFA)

1,40-1,70 : m : 4H ; 2,30-3,40 : m : 8H ; 4,40-4,60 : m : et 4,60-4,70 : m : 2H ; 6,75-8,15 : m : 16H

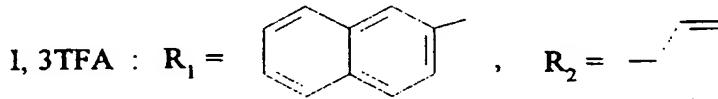
B)

On dissout 600 mg du produit obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de solution d'éthanol saturée d'acide chlorhydrique à $0^\circ C$. Après une nuit au réfrigérateur, on évapore à sec puis sèche sous vide en présence de KOH. Le produit obtenu est dilué dans 25 ml d'éthanol anhydre et on additionne en plusieurs fois 134 μl d'éthylènediamine dans 2 ml d'EtOH anhydre. Après une nuit à TA, on évapore à sec puis chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange chloroforme/méthanol (85/15 ; v/v). Les fractions contenant le composé attendu sont réunies, évaporées puis reprises dans l'éther chlorhydrique dilué. Après essorage et séchage sous vide en présence de KOH, on obtient 180 mg du produit attendu.

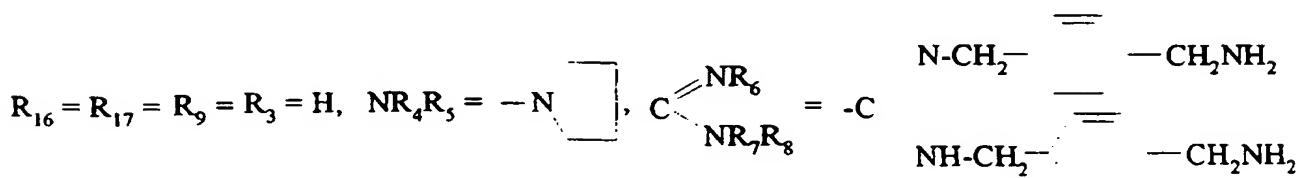
20 $MH^+ : 624$

RMN (DMSO + TFA)

1,40-1,80 : m : 4H ; 2,55-3,45 : m : 8H ; 4,00 : s : 4H ; 4,55 : te : et 4,70 : te : 2H ; 6,70-8,20 : m : 16H



25 EXEMPLE 3



30 A)

On dissout à $0^\circ C$ 800 mg du composé obtenu à l'EXAMPLE 2, étape A, dans 20 ml d'une solution saturée d'HCl dans EtOH anhydre. Après une nuit au réfrigérateur, on évapore à sec, puis sèche le résidu sous vide en présence de KOH. Le résidu est dissous dans 30 ml d'EtOH anhydre et on ajoute 175 μl de NEt_3 puis

350 mg de N-Boc-(4-aminométhyl)benzylamine. Après 48 heures à TA, on évapore à sec puis le résidu est chromatographié sur Sephadex® LH20 en éluant par MeOH. On obtient 2 fractions contenant deux composés différents. Pour l'un (fraction 1, 570 mg), l'amidine est monosubstituée par un groupe $R_8 = -4((N\text{-Boc})\text{aminométhyl})\text{benzyle}$ et R_6 et $R_7 = \text{H}$; pour l'autre (fraction 2, 150 mg), l'amidine est disubstituée par $R_6 = R_8 = -4(N\text{-}(Boc)\text{aminométhyl})\text{benzyle}$ et $R_7 = \text{H}$.

5

B)

On met en suspension dans 1 ml de DCM, 125 mg du composé de la fraction 2 obtenu à l'étape précédente, on ajoute 1 ml de TFA et on laisse sous agitation 40 minutes à TA. Après évaporation à sec du milieu, on dissout le résidu dans l'isopropanol puis on évapore à sec à nouveau ; le résidu est trituré dans Et_2O , essoré, lavé par Et_2O puis séché. On obtient 110 mg du composé attendu.

10

 $\text{MH}^+ : 836$

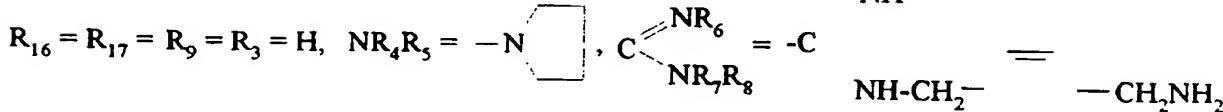
15

RMN (DMSO + TFA)

1,40-1,80 : m : 4H ; 2,40-3,30 : m : 8H ; 3,90-4,80 : m : 10H ;
6,80-8,45 : m : 24H

20

EXAMPLE 4



25

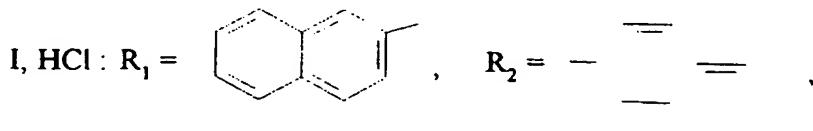
On met en suspension dans 8 ml de DCM, 535 mg du composé de la fraction 1 obtenue à l'EXAMPLE 3, étape A, on ajoute 8 ml de TFA puis on laisse 40 minutes sous agitation à TA. Après évaporation à sec du milieu, le résidu est trituré dans l'éther puis séché sous vide en présence de potasse. On obtient 520 mg du composé attendu.

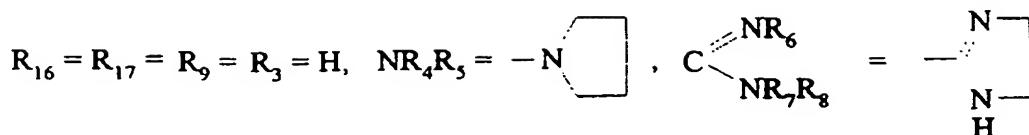
30

$\text{MH}^+ : 717$
RMN (DMSO + TFA) ; 1,30-1,70 : m : 4H ; 2,20-3,30 : m : 8H ; 3,90 : s : 2H ; 4,40-4,70 : m : 4H ; 6,80-8,00 : m : 20H

EXAMPLE 5

35





5 On mélange 960 mg du composé de la Préparation 3.8 dans 20 ml de DMF avec 852 mg du composé de la Préparation 1.2 et 280 μ l de NEt_3 , on ajuste à $\text{pH} = 7$ -7,5 par addition de NEt_3 . Après une nuit sous agitation, on évapore à sec puis le résidu est repris dans du méthanol et chromatographié sur Sephadex[®] LH 20 en éluant avec du méthanol. Les fractions contenant le produit sont réunies, évaporées 10 puis reprises par 20 ml de butanol, 10 ml d' HCl , 1 N et 10 ml d'eau. Après agitation et décantation, la phase organique est évaporée. Le résidu est chromatographié sur Sephadex[®] LH 20 en éluant avec du méthanol et les fractions recueillies subissent le même traitement que précédemment. On obtient 180 mg du composé attendu.

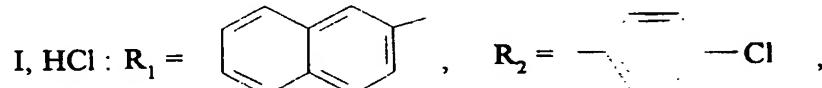
15 $\text{MH}^+ : 674$

RMN (DMSO + TFA)

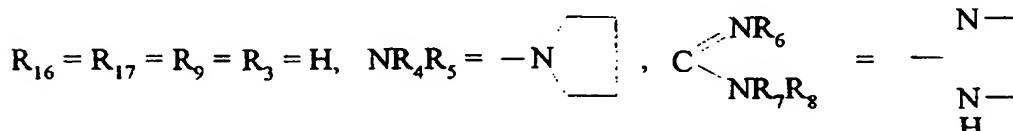
1,00-1,70 : m : 4H ; 2,30-3,20 : m : 8H ; 4,05 : sd : 4H ; 4,50 : mt et 4,80 : mt : 2H ; 7,05-8,10 : m : 18H

EXEMPLE 6

20



25



Ce composé est obtenu en opérant comme à l'EXEMPLE 5 à partir des composés des Préparations 3.9 et 1.2.

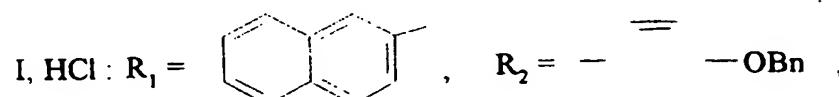
$\text{MH}^+ : 658$: profil isotopique monochloré

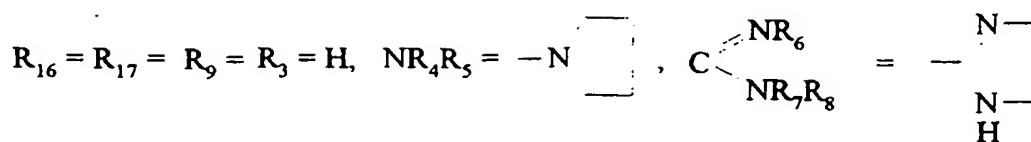
30 RMN (DMSO + TFA) 1,40-1,70 : m : 4H ; 2,40-3,30 : m : 8H ; 3,90 : sd : 4H ;

4,40-4,65 : m : 2H ; 6,70-8,00 : m : 15H

EXEMPLE 7

35





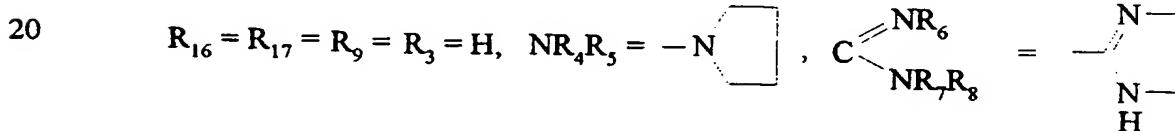
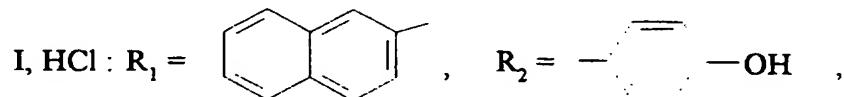
5 On dissout 880 mg du composé de la Préparation 1.2 dans 15 ml de DMF et 300 μ l de NEt_3 , on ajoute 1,12 g du composé de la Préparation 3.10 et laisse sous agitation 5 heures à TA. Après évaporation à sec du milieu, le résidu est repris par un mélange d' HCl 1 N et de butanol puis on décante et évapore à sec la phase supérieure. Le résidu est chromatographié sur Séphadex[®] LH20 en éluant avec $MeOH$. Le produit ainsi obtenu est repris par une solution d' HCl , 1 N dans le butanol, puis on évapore à sec, tritue le résidu dans l'éther, essore, lave à l'éther et sèche pour obtenir 330 mg du produit attendu.

10

15 $MH^+ : 730$

15 RMN (DMSO + TFA) ; 1,45-2,25 : m : 4H ; 2,30-3,30 : m : 8H ; 3,85 : s : et 3,95 : s : 4H ; 4,50-4,70 : m : 4H ; 6,35-8,00 : m : 20H.

EXEMPLE 8



La réaction de débenzylation est effectuée selon J. Chem. Educ., 1987, 64, 1062.

25 On mélange 425 mg du composé de l'EXEMPLE 7 dans 20 ml de méthanol avec 120 mg de formiate d'ammonium en présence de 500 mg de Pd/C à 10 %, humide à 50 %. Après 24 heures de chauffage à reflux, on essore le palladium, le lave au méthanol et évapore le filtrat à sec ; le résidu est dissous dans du méthanol puis chromatographié sur Sephadex[®] LH 20 en éluant avec du méthanol. Le produit obtenu est repris par un mélange d'une solution d' HCl 2N dans l'eau et de butanol ; après agitation, la fraction aqueuse est extraite au butanol et les fractions organiques réunies sont évaporées à sec. Le résidu est repris à l'éther, essoré, lavé à l'éther et séché. On obtient 171 mg du produit attendu.

30

35 $MH^+ : 640$

RMN (DMSO + TFA)

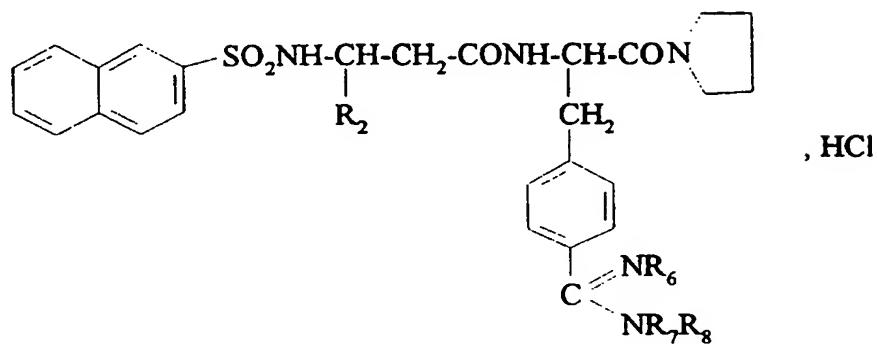
1,50-1,85 : m : 4H ; 2,40-3,30 : m : 8H ; 4,05 : s.d. : 4H ; 4,50-4,70 : m : 2H ; 6,40-8,20 : m : 15H

Les composés décrits dans le TABLEAU 8 sont préparés comme les EXEMPLES 7 et 8 ci-dessus.

5

TABLEAU 8

10



15

20

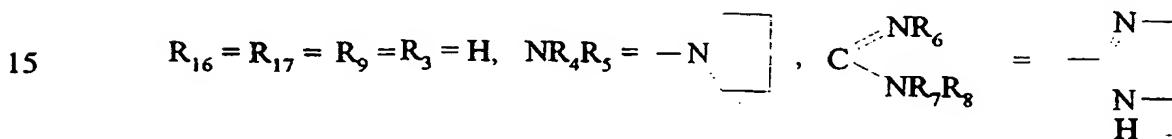
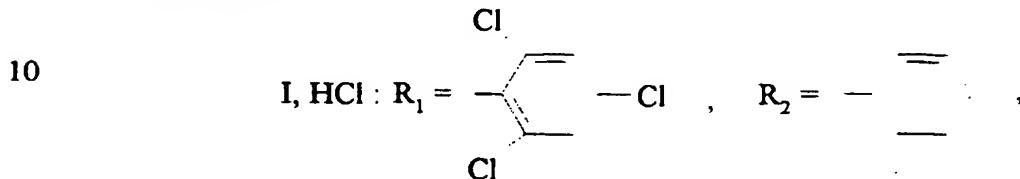
Exemples	R ₂	-C=NR ₆ NR ₇ R ₈	MH ⁺ RMN (DMSO + TFA)
9			MH ⁺ : 730 1,45-1,75 : m : 4H ; 2,40-3,40 : m : 8H ; 3,95 : s : et 4,00 : s : 4H ; 4,50-4,70 : m : 4H ; 6,40-8,10 : m : 20H
10			MH ⁺ : 640 1,45-1,80 : m : 4H 2,25-3,30 : m : 8H 3,95 : s : 4H 4,45-4,70 : m : 2H 6,30-8,20 : m : 15H

30

35

11			$MH^+ : 683$ 1,45-1,80 : m : 4H 1,95-2,10 : m : 2H 2,75 : s.d. : 6H 2,50-3,60 : m : 12H 4,55 : m.t. : et 4,70 : mt : 2H 6,80-8,10 : m : 16H
----	--	--	---

EXEMPLE 12



20 On mélange 900 mg du composé de la Préparation 1.2 dans 10 ml de DMF et 550 μ l de NEt₃ avec 1,04 g du composé de la Préparation 3.1 et l'on ajoute 1,3 g de BOP et une quantité suffisante de NEt₃ pour atteindre pH = 6-7. Après 5 heures sous agitation en maintenant le milieu à pH = 6-7 par addition de NEt₃, on dilue le milieu à l'éther puis on triture et laisse décanter (2 fois). On chromatographie l'huile sur Sephadex[®] LH 20 en éluant avec du méthanol puis le produit obtenu est à nouveau chromatographié sur silice en éluant avec un mélange chloroforme/méthanol (90/10 ; v/v). Le produit obtenu est lavé par AcOEt dans de l'eau, par AcOEt puis séché ; le solide est repris dans l'éther, essoré, puis lavé à l'éther et séché. On obtient 313 mg du produit attendu.

25 $MH^+ : 676$: profil isotopique trichloré

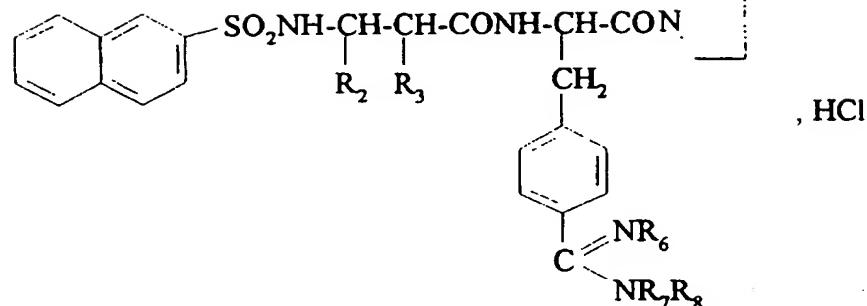
30 RMN (DMSO + TFA)

35 1,50-1,85 : m : 4H ; 2,70-3,20 : m : 8H ; 3,95 : s.e. : 4H ; 4,50-4,75 : m : 2H ; 6,90-8,00 : m : 11H

On opérant comme à l'EXEMPLE 12, on prépare les composés décrits dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU 9

5

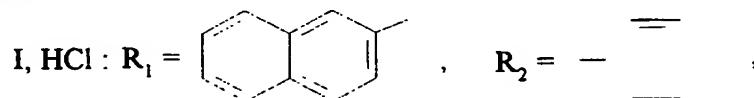


10

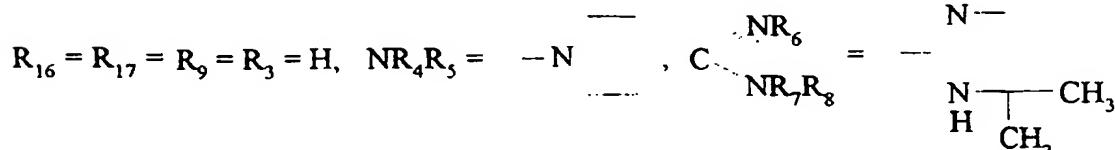
Exemples	R_2	R_3	$-\text{C} \begin{array}{c} \text{NR}_6 \\ \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{NR}_7\text{R}_8$	MH^+ RMN (DMSO + TFA)
13		H		$\text{MH}^+ : 640$ $1,60-1,80 : \text{m} : 4\text{H}$ $2,60-3,50 : \text{m} : 8\text{H}$ $3,80 : \text{s} : \text{et} 4,00 : \text{s} : 4\text{H}$ $4,60-4,90 : \text{m} : 2\text{H}$ $6,90-8,70 : \text{m} : 15\text{H}$
14		OH		$\text{MH}^+ : 640$ $1,40-1,70 : \text{m} : 4\text{H}$ $2,50-3,20 : \text{m} : 8\text{H}$ $3,85 : \text{s.d.} : 4\text{H}$ $4,00 : \text{d.d.} : 1\text{H}$ $4,30-4,70 : \text{m} : 2\text{H}$ $6,55-8,10 : \text{m} : 16\text{H}$

25

EXAMPLE 15



30



35

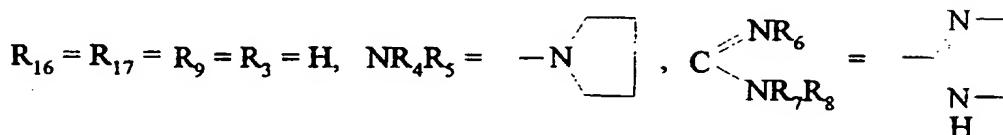
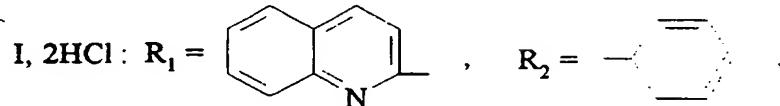
Ce composé est préparé à partir du composé préparé à l'EXAMPLE 2 étape A et en opérant comme à l'EXAMPLE 2 étape B en utilisant la 2-méthylpropane-1,2-diamine.

$\text{MH}^+ : 652$

RMN (DMSO + TFA)

1,30 : s : 6H ; 1,30-1,70 : m : 4H ; 2,25-3,20 : m : 8H ; 3,65 : s : 2H ;
4,40-4,70 : m : 2H ; 6,70-8,05 : m : 16H

5 EXEMPLE 16

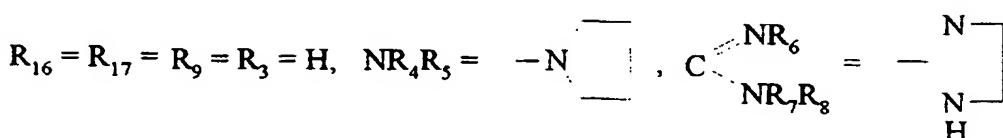
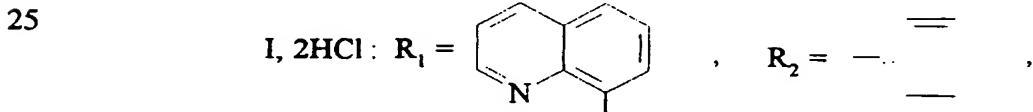


On dissout 0,812 g du composé de la Préparation 3.13 et 0,810 g du composé de la Préparation 1.2 dans 10 ml de DMF et on ajoute 1,22 g de BOP puis on ajoute à pH = 7 par addition de NEt₃. Après 18 heures sous agitation à TA, on évapore à sec. Le résidu est repris par AcOEt et une solution saturée de NaHCO₃ puis on lave par AcOEt, par le tampon KHSO₄/K₂SO₄, par une solution saturée de NaCl. On sèche sur Na₂SO₄ et évapore. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par le mélange CHCl₃/MeOH/ammoniaque concentré (10/0,5/0,1 ; v/v/v). On obtient 0,390 g du composé attendu.

20 $\text{MH}^+ : 625$

RMN (DMSO) : 1,5-1,8 : mt : 4H ; 2,5-3,7 : m : 8H ; 4 : s : 4H ;
4,4-4,6 : mt : 1H ; 4,7-4,9 : mt : 1H ; 6,8-7 : mt : 3H ; 7-7,1 : mt : 2H ; 7,4 : d :
2H ; 7,7-8,1 : m : 5H ; 8,3-8,4 : m : 2H ; 8,7 : d : 1H ; 10,7 : s : 1H.

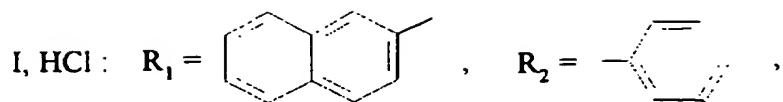
EXEMPLE 17



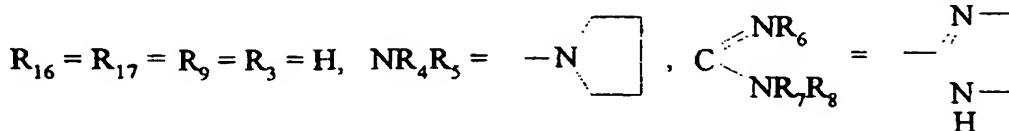
Ce composé est préparé en suivant le mode opératoire de l'EXEMPLE précédent à partir du composé de la Préparation 3.14 et de celui de la Préparation 1.2.

35 $\text{MH}^+ : 625$

RMN (DMSO) : 1,4-1,7 : mt : 4H ; 2,4-3,3 : m : 4H ; 4 : mt : 4H ; 4,5-4,7 :
mt : 2H ; 6,7-6,9 : mt : 2H ; 7,2-8,4 : m : 16H ; 9 : mt : 1H ; 10,7 : s : 1H.



5 EXEMPLE 18



10 On place 740 mg du composé de la Préparation 1.2 dans 10 ml de DMF, on ajoute 240 μ l de DIPEA puis 740 mg du composé de la Préparation 3.24. Après une nuit sous agitation à TA, on ajoute de l'éther, décante, dilue à nouveau par de l'éther puis on triture et décante. La phase organique est chromatographie sur Séphadex[®] LH 20 en éluant par MeOH. Les fractions utiles sont reprises dans un mélange contenant 5 ml de butanol, 5 ml d'HCl 1N et 5 ml d'AcOEt. La phase organique est lavée par 5 ml HCl 1N et évaporée à sec. Le résidu est dissous dans le

15 méthanol et précipité à l'éther. On obtient 470 mg du composé attendu.

20 $MH^+ : 682$

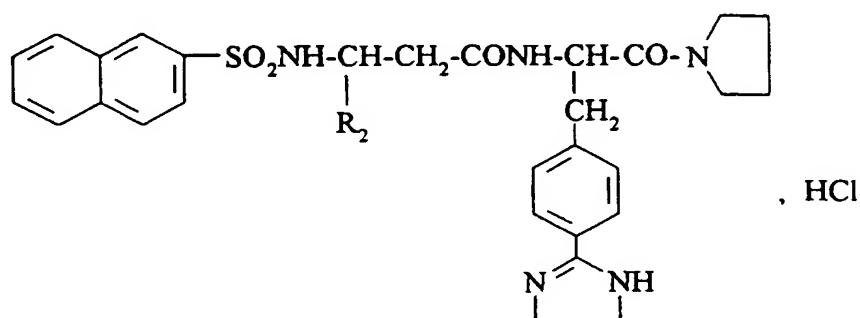
25 RMN (DMSO) : 1,00 : d : 6H ; 1,45-1,80 : m : 4H ; 2,30-3,20 : m : 8H ;
3,95 : sd : 4H ; 4,05-4,20 : m : 1H ; 4,50-4,70 : m : 2H ; 6,30-8,40 : m : 17H
(15H aromatiques + 2H amides) ; 10,70 : se : 1H.

En procédant selon le mode opératoire décrit ci-dessus on prépare les composés selon l'invention du tableau ci-dessous à partir des composés des Préparations 3.25 à 3.32.

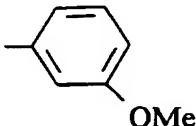
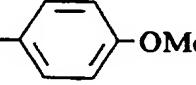
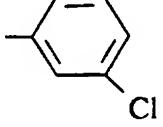
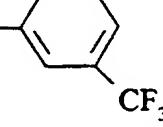
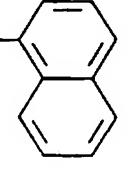
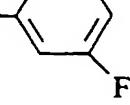
25

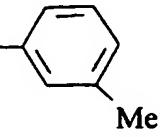
TABLEAU 10

30



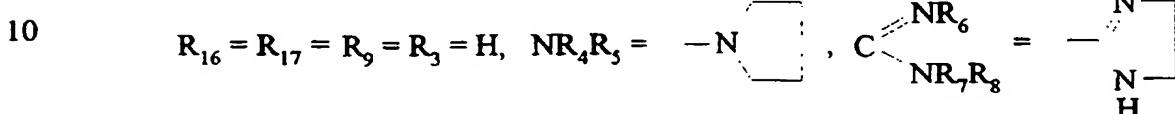
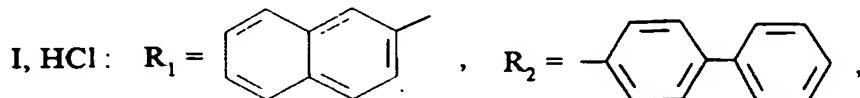
35

Exemple	R ₂	RMN	MH ⁺
5 19		(DMSO + TFA) 1,50-1,80 : m : 4H ; 2,25-3,25 : m : 8H ; 3,40 : s : 3H ; 4,00 : sd : 4H ; 4,45-4,75 : m : 2H ; 6,35-6,90 : mt : 4H ; 7,30-8,15 : m : 11H	654
10 20		(DMSO + TFA) 1,50-1,80 : m : 4H ; 2,30-3,25 : m : 8H ; 3,40 : s : 3H ; 4,00 : sd : 4H ; 4,60 : qt : 1H : 6,40 : d : 2H ; 6,90 : d : 2H ; 7,25-8,05 : m : 11H	654
15 21		(DMSO + TFA) 1,50-1,80 : m : 4H ; 2,35-3,40 : m : 8H ; 4,00 : sd : 4H ; 4,50-4,70 : m : 2H ; 6,75-7,00 : m : 4H ; 7,25-8,10 : m : 11H	658-660
20 22		(DMSO + TFA) 1,40-1,80 : m : 4H ; 2,40-3,40 : m : 8H ; 3,95 : sd : 4H ; 4,50-4,65 : mt : 1H ; 4,75 : qd : 1H ; 6,90-8,00 : m : 15H	692
25 23		(DMSO + TFA) 1,20-1,60 : m : 4H ; 2,40-3,20 : m : 8H ; 3,95 : se : 4H ; 4,25-4,50 : mt : 1H ; 5,45 : t : 1H ; 7,00-7,90 : m : 18H	674
30 24		(DMSO + TFA) 1,50-1,75 : m : 4H ; 2,60-3,40 : m : 8H ; 4,00 : se : 4H ; 4,50-4,75 : m : 2H ; 6,55-8,10 : m : 15H	642
35 25		(DMSO + TFA) 0,60-1,70 : m : 15H ; 1,80-2,20 : m : 2H ; 2,60-3,40 : m : 7H ; 3,90 : s : 4H ; 4,30-4,60 : m : 1H ; 7,25-8,25 : m : 11H	630

26		(DMSO + TFA) 1,50-1,80 : m : 4H ; 1,90 : s : 3H ; 2,20-3,30 : m : 8H ; 4,05 : sd : 4H ; 4,55-4,75 : m : 2H ; 6,60-8,10 : m : 15H	638
----	---	---	-----

5

EXEMPLE 27



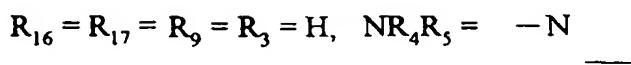
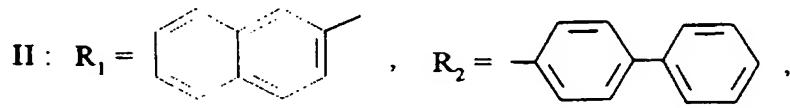
A) N-(2-(4-cyanophényl)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)éthyl)-3-(biphényl-4-yl)-3-(N-Boc)aminopropionamide.

15 On place 1,19 g du composé de la Préparation 1.1 dans 30 ml d'acétonitrile et 0,46 ml de NEt_3 et on ajoute 1,46 g du composé de la Préparation 2.17. On abandonne une nuit à TA puis on évapore à sec, reprend par $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$ et extrait par AcOEt . On lave par une solution saturée de NaCl , sèche sur Na_2SO_4 puis évapore à sec. Le composé attendu cristallise dans l'heptane, on essore, lave à l'heptane puis sèche pour obtenir 1,86 g.

20 B) Trifluoroacétate de N-(2-(4-cyanophényl)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)éthyl)-3-(biphényl-4-yl)-3-aminopropionamide.

25 On laisse sous agitation à TA pendant 35 minutes un mélange contenant 1,82 g du composé de l'étape précédente dans 15 ml de DCM et 15 ml de TFA. On évapore à sec, dissout le résidu dans l'isopropanol et évapore à sec à nouveau. Le produit attendu cristallise dans Et_2O , il est essoré, lavé par Et_2O puis séché pour donner 1,37 g

30 C)



35

5

On place 1,34 g du composé de l'étape précédente dans 25 ml de DCM et 850 μ l de DIPEA, et on ajoute progressivement 522 g de chlorure de napht-2-ylsulfonyle dans 5 ml de DCM. Après 2 heures sous agitation à TA, on dilue par 60 ml de DCM puis on lave par $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$, par une solution saturée de NaCl. On sèche sur Na_2SO_4 , évapore à sec puis on chromatographie sur silice fine en éluant par du chloroforme contenant 1 % de MeOH. On obtient 0,802 g du composé attendu.

RMN (DMSO + TFA) : 1,45-1,85 : m : 4H ; 2,40-3,35 : m : 8H ; 4,50-4,90 : mt : 2H ; 7,05-8,20 : m : 20H.

10 D)

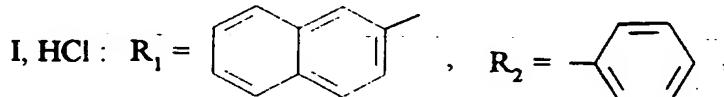
On place 0,778 g du composé de l'étape précédente dans 50 ml d'EtOH anhydre saturé en HCl à 0°C ; on laisse sous agitation au réfrigérateur jusqu'à dissolution puis on abandonne 48 heures au réfrigérateur. On évapore à sec et sèche dessicateur sous vide en présence de potasse pendant 2 heures. On dissout dans 80 ml d'EtOH anhydre, ajoute 206 μ l de DIPEA et 93 μ l d'éthylènediamine. Après 24 heures à TA, on évapore à sec puis on chromatographie sur Séphadex[®] LH 20 en éluant par le méthanol. Les fractions contenant le produit sont reprises par un mélange de 6 ml de butanol et 6 ml d'HCl 1N. Après agitation et décantation, la phase organique est lavée par 3 ml de HCl 1N et évaporée sous vide. On reprend par Et_2O , le solide formé est essoré, lavé par Et_2O et séché pour donner 0,495 g du composé attendu.

15 20 $\text{MH}^+ : 700$

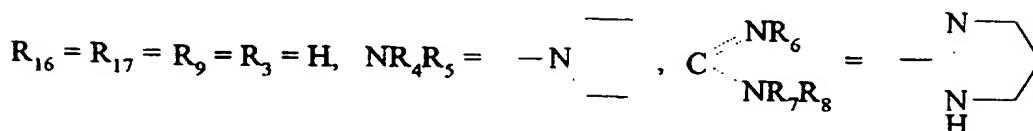
RMN : 1,40-1,80 : m : 4H ; 2,40-3,30 : m : 8H ; 3,80 : s : 2H ; 3,95 : s : 2H ; 4,50-4,80 : mt : 2H ; 7,00-8,05 : m : 20H.

EXAMPLE 28

25



30



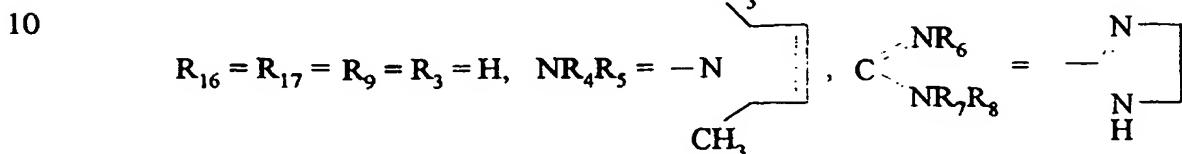
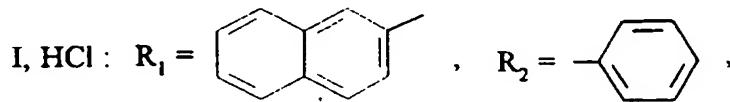
35

On dissout 0,790 g du composé obtenu à l'EXAMPLE 2, étape A dans 10 ml d'EtOH saturé en HCl à 0°C et on laisse sous agitation 48 heures à 0°C. On évapore à sec puis on reprend par EtOH et évapore (2 fois). On reprend par DCM et évapore (2 fois). On reprend dans 20 ml d'EtOH puis neutralise par addition de NEt_3 . On ajoute 0,109 ml de diaminopropane et on laisse 24 heures à TA. On

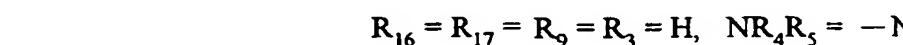
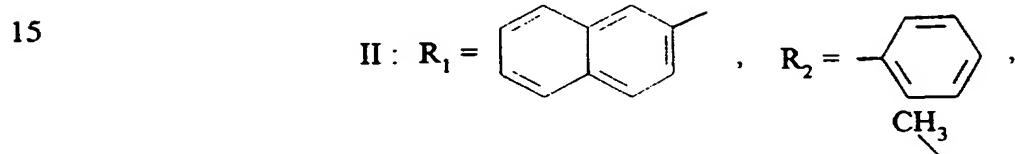
évapore à sec, reprend par DCM, lave par $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$. On effectue ensuite une chromatographie sur silice en éluant par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque concentré (10/1/1 ; v/v/v). On obtient 0,12 g du composé attendu.

5 $\text{MH}^+ : 638$

EXEMPLE 29



A)



On dissout 0,888 g du composé de la Préparation 3.2 et 0,957 g du composé de la Préparation 1.4 dans 5 ml de DMF ; on ajoute 1,22 g de BOP puis on ajuste à pH = 7 par addition de NEt_3 . Après 18 heures sous agitation à TA, on évapore à sec puis on reprend par AcOEt . On lave par une solution de NaHCO_3 , par $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$, par une solution saturée de NaCl puis on sèche sur Na_2SO_4 et évapore. On reprend par de l'éther et quelques gouttes d'hexane puis on essore et sèche sur Na_2SO_4 pour obtenir 1,1 g du composé attendu.

B)

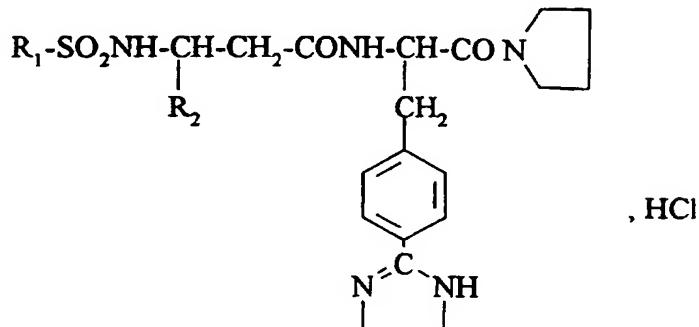
30 On dissout 1 g du composé de l'étape précédente dans 20 ml d'EtOH saturé en HCl à 0°C . Après 48 heures à $+4^\circ\text{C}$, on évapore puis on reprend par EtOH (3 fois) puis on évapore et reprend par DCM (2 fois). Le résidu est repris par 20 ml de EtOH, puis on ajuste à pH = 7 par addition de NEt_3 et on ajoute 0,122 ml d'éthylènediamine. Après 18 heures sous agitation à TA, on évapore à sec puis on reprend par DCM et lave par 10 ml de $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$. On chromatographie sur silice en éluant par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (10/1/0,1 ; v/v/v) pour obtenir 0,640 g du composé attendu.

MH⁺ : 650

RMN (DMSO + TFA) : 0,8-1,2 : m : 4H ; 2,3-3,1 : m : 4H ; 4 : s : 4H ;
 4,3-4,7 : m : 4H ; 5,4-5,7 : mt : 2H ; 6,8-7,9 : m : 15H ; 8,2 : d : 1H.

5 En opérant comme à l'EXEMPLE 12, on prépare les composés décrits dans le Tableau 11 ci-dessous.

TABLEAU 11



10

15

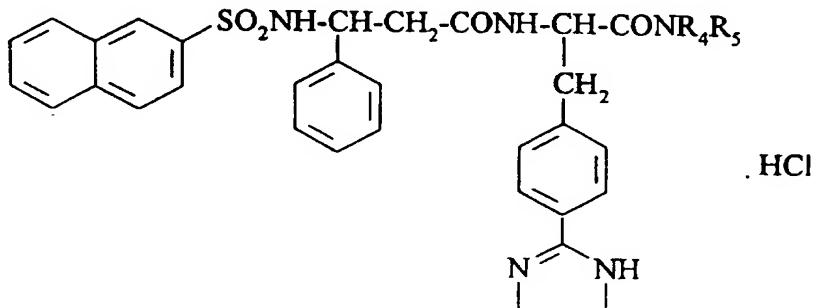
20

25

Exemple	R ₁	R ₂	MH ⁺
30			642-644
31			628

En opérant selon le mode opératoire de l'EXEMPLE 2, étapes A et B, on prépare les composés selon l'invention du Tableau ci-après.

TABLEAU 12



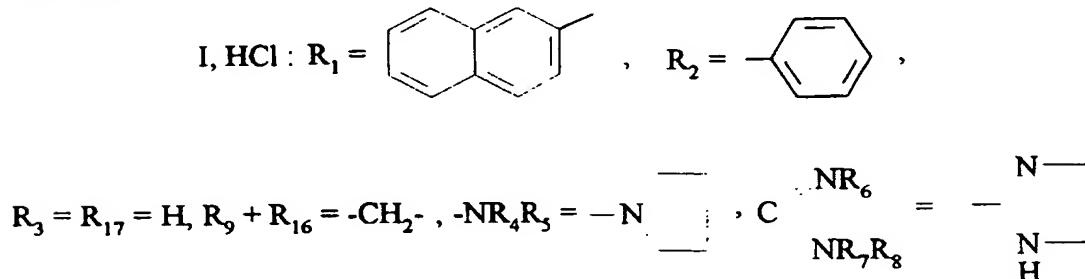
30

35

Exemple	-NR ₄ R ₅	F°C/RMN (DMSO + TFA)	MH ⁺
32		170°C 2,40-3,45 : m : 12H ; 4,00 : se : 4H ; 4,60-4,90 : m : 2H ; 6,80-8,15 : m : 16H	640
33		0,6-0,9 : mt : 6H ; 2,2-3 : m : 7H ; 3,9 : s : 4H ; 4,3-4,9 : m : 3H ; 6,7-7,8 : m : 15H ; 8,1 : d : 1H	626
34		0,6-1,6 : m : 8H ; 1,6-1,9 : mt : 2H ; 2,4-3,1 : m : 4H ; 3,2-4 : m : 6H ; 4,2-4,8 : m : 2H ; 6,8-7,9 : m : 15H ; 8 : s : 1H	652

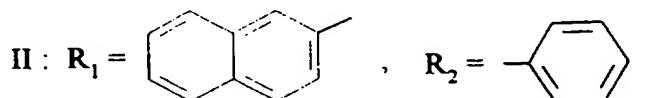
15

EXAMPLE 35

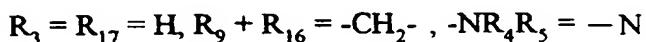


A)

25



30



35

On mélange 580 mg du composé obtenu à l'EXAMPLE 2, étape A avec 250 mg de paraformaldéhyde et 60 mg d'acide paratoluène sulfonique monohydrate dans 25 ml de benzène. On porte à reflux dans un appareil Dean Stark pendant 1 heure. Le milieu réactionnel est ensuite lavé par une solution saturée de NaHCO₃, une solution saturée de NaCl puis séché sur Na₂SO₄ et évaporé à sec. Le résidu est

chromatographié sur silice fine en éluant par le chloroforme pour obtenir 165 mg du composé attendu.

RMN (DMSO + TFA) : 1,55-1,85 : m : 4H ; 2,40-3,40 : m : 8H ; 4,60-5,50 : m : 4H ; 6,90-8,30 : m : 16H.

5

B)

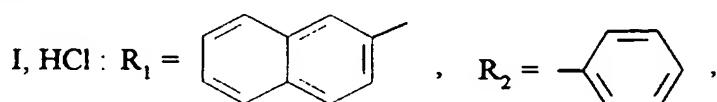
On procède comme à l'EXEMPLE 2, étape B pour obtenir le composé attendu qui est purifié par chromatographie sur Séphadex® LH 20 en éluant par MeOH.

MH^+ : 636

10 RMN (DMSO + TFA) : 1,50-1,80 : m : 4H ; 2,40-3,30 : m : 8H ; 3,95 : s : 4H ; 4,90-5,45 : m : 4H ; 6,90-8,10 : m : 16H.

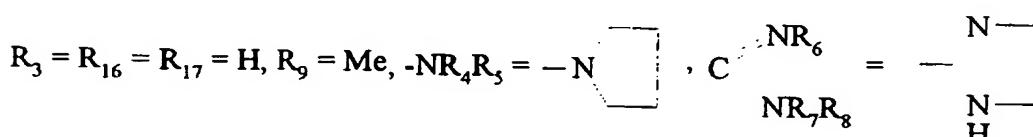
EXEMPLE 36

15

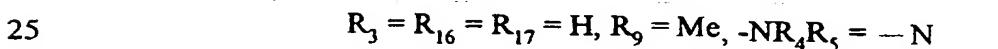


20

A)



25



30

On mélange 1,05 g du composé de l'EXEMPLE 2, étape A avec 0,262 g de carbonate de potassium dans 12 ml de DMF et on ajoute 423 μl d'iodure de méthyle. Le lendemain, on évapore à sec, puis on reprend par de l'eau et AcOEt. On lave à l'eau, par une solution saturée de NaCl puis on sèche sur Na_2SO_4 . On obtient 0,6 g du composé attendu.

MH^+ : 595

35

RMN (DMSO + TFA) : 1,50-1,80 : m : 4H ; 2,20-3,30 : m : 8H ; 2,55 : se : 3H

4,35-4,65 : mt : 1H ; 5,45-5,60 : mt : 1H ; 7,10-8,45 : m : 16H.

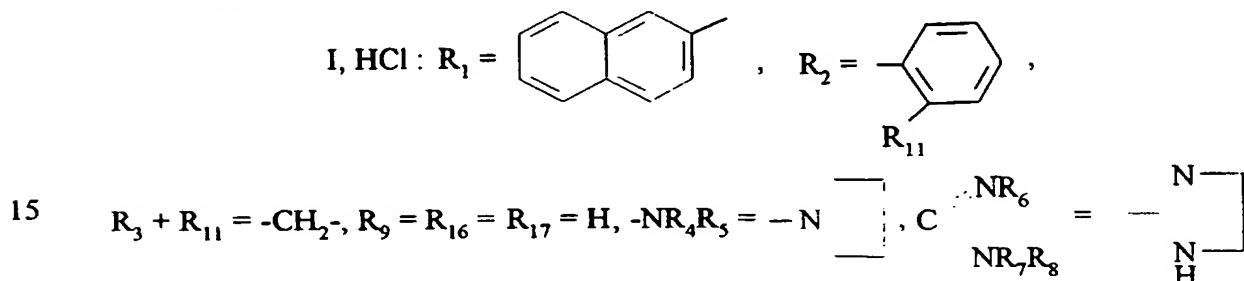
B)

On procède comme à l'**EXEMPLE 2**, étape B, pour obtenir le composé attendu qui est purifié par chromatographie sur silice DCM/MeOH (93/7 ; v/v) puis par une deuxième chromatographie sur Séphadex® LH 20 en éluant par le méthanol, $F = 154^{\circ}\text{C}$.

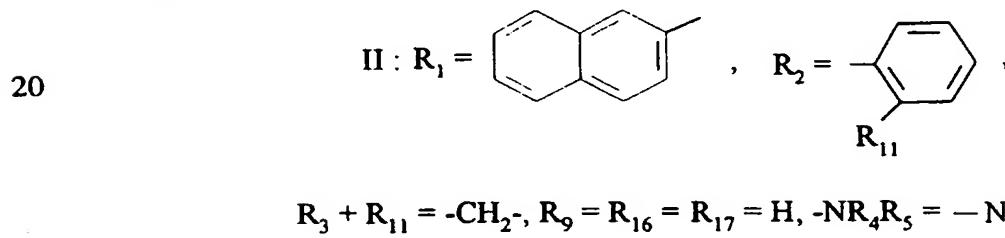
5 MH⁺ : 638

RMN (DMSO + TFA) : 1,20-1,80 : m : 4H ; 2,10-2,40 : mt : 2H ; 2,50 : se : 3H ; 2,40-3,20 : m : 6H ; 4,00 : s : 4H ; 4,40-4,70 : mt : 1H ; 5,35-5,55 : mt : 1H;
7,05-8,40 : m : 16H.

10 EXEMPLE 37



A)



25 On prépare un mélange contenant 0,79 g du composé de la Préparation 3.35
0,79 g du composé de la Préparation 1.1 et 1,06 g de BOP dans 10 ml de DMF, on
ajoute du DIPEA pour obtenir pH = 7 et on laisse sous agitation 2 heures à TA. On
extrait par AcOEt, lave par H₂O, une solution de NaOH, 0,25 N, une solution
d'HCl 0,25 N, de l'eau puis une solution saturée de NaCl. On sèche sur Na₂SO₄
30 puis on évapore et le résidu est chromatographié sur silice en éluant par le mélange
chloroforme/MeOH (95/5 ; v/v).

B)

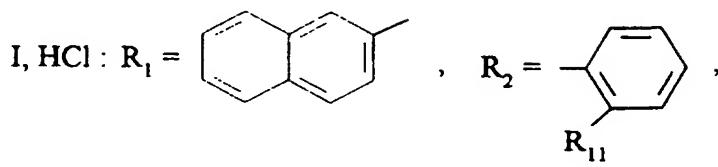
35 Le produit attendu est obtenu en procédant comme à l'EXEMPLE 2, étape B. Il est purifié par chromatographie sur Séphadex® LH 20 en éluant par DCM/MeOH (3/2 ; v/v)

MH⁺ : 636

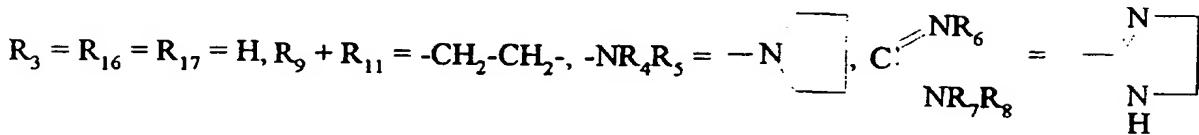
RMN (DMSO + TFA) : 1,40-1,80 : m : 4H ; 2,60-3,60 : m : 9H ; 3,95 : s : 4H ; 4,60-5,20 : m : 2H ; 6,20-8,50 : m : 15H.

EXEMPLE 38

5



10



15

On place 533 mg du composé de la Préparation 3.37 dans 10 ml de DMF et 205 μl de DIPEA, on ajoute 573 mg du composé de la Préparation 1.2 puis on abandonne une nuit à TA. On dilue par 100 ml d'Et₂O puis on chromatographie la gomme formée sur Séphadex[®] LH 20 en éluant par MeOH. Les bonnes fractions sont réunies, essorées et le résidu est repris dans 6 ml de butanol et 6 ml d'HCl. La phase organique est décantée puis lavée avec 3 ml d'HCl 1N et évaporée à sec. Le produit cristallise dans Et₂O, il est essoré, séché pour donner 430 mg du composé attendu.

MH⁺ : 650

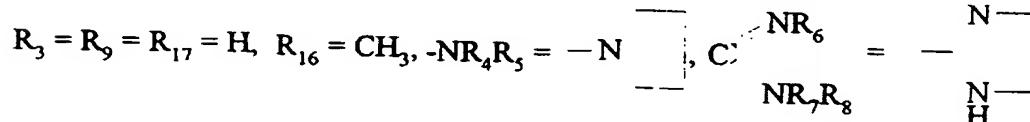
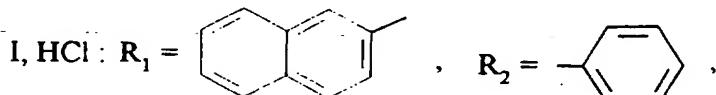
20

RMN (DMSO + TFA) : 1,50-1,90 : m : 4H ; 2,50-3,80 : m : 12H ; 4,00 : sd 4H

4,45-4,80 : m : 1H ; 5,40 : qd : 1H ; 6,75-8,35 : m : 15H.

EXEMPLE 39

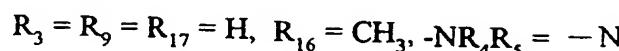
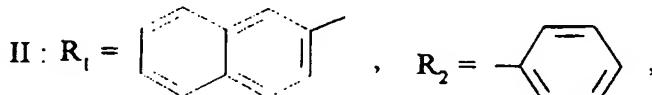
25



30

30

A)



35

On agite un milieu réactionnel contenant 710 mg du composé de la Préparation 3.2, 750 mg du composé de la Préparation 1.8 et 0,98 g de BOP dans 12 ml de

DMF, on ajoute du DIPEA pour amener à pH = 6. Après 2 heures sous agitation à TA, on extrait par AcOEt. Le produit brut obtenu est chromatographié sur silice en éluant par AcOEt/toluène (3/2 ; v/v). On obtient 0,52 g du composé attendu sous forme d'un solide blanc.

5

B)

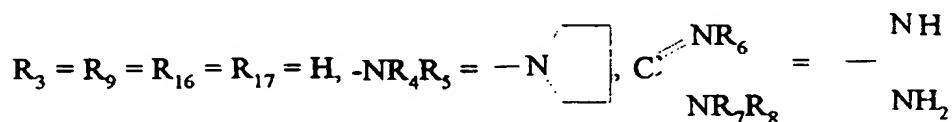
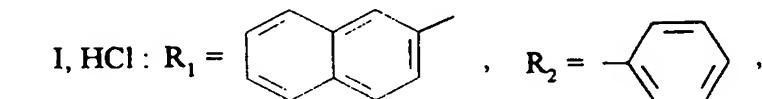
Le composé attendu est obtenu en procédant comme à l'EXAMPLE 2, étape B. Il est purifié sur Séphadex® LH 20 en éluant par DCM/MeOH (3/2 ; v/v).

$\text{MH}^+ : 638$

10 RMN (DMSO + TFA) : 1,40-,175 : m : 4H ; 2,30-3,20 : m : 11H ; 4,00 : s : 4H ; 4,60-5,40 : mt : 2H ; 6,80-7,15 : m : 16H.

EXAMPLE 40

15



A)

20

On traite 0,42 g du composé de l'EXAMPLE 2, étape A par 10 ml d'éthanol chlorhydrique saturé à -10°C. Après 72 heures à +4°C, on évapore à sec puis on sèche sous vide en présence de potasse. On obtient 0,51 g de produit non purifié sous forme de chlorhydrate.

B)

25

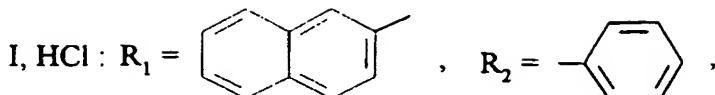
0,5 g de l'imide d'éthyle obtenu à l'étape précédente sont refroidis à 0°C et on verse, à 0°C, 10 ml d'éthanol ammoniacal saturé. On laisse revenir à TA. Le lendemain on évapore à sec puis on effectue une chromatographie sur silice en éluant par un mélange DCM-MeOH (90/10 ; v/v) puis on effectue une autre chromatographie sur Séphadex® LH 20 en éluant par MeOH. On obtient 0,15 g du composé attendu, $\text{Fc} = 180^\circ\text{C}$.

30

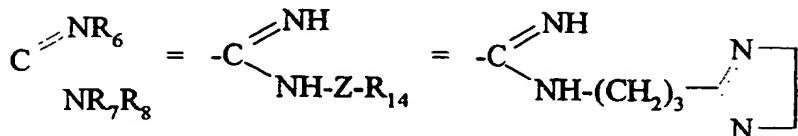
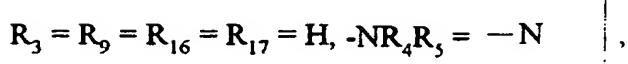
$\text{MH}^+ : 598$

RMN (DMSO) : 1,40-1,70 : m : 4H ; 2,25-3,10 : m : 8H ; 4,40-4,70 : m : 2H ; 6,80-8,30 : m : 18H.

EXEMPLE 41



5



10

A) 4-Aminobutyronitrile.

15

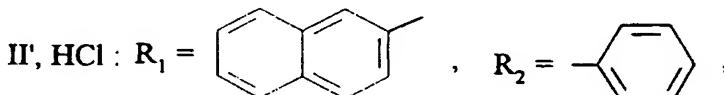
Ce composé est préparé selon J. Am. Soc., 1952, 74, 1836. Dans une bombe, on place 6,7 ml de 4-bromobutyronitrile et 35 ml d'ammoniac liquide à 50°C. Après fermeture, la bombe est laissée à TA pendant 48 heures. Le résidu est repris par une solution de NaOH à 50 % puis extrait à l'éther ; la phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , évaporée à sec puis chromatographiée sur silice en éluant par DCM/MeOH/NH₄OH (90/10/0,3 ; v/v/v). On obtient 1,07 g du composé attendu.

B)

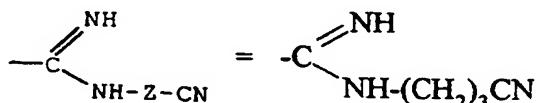
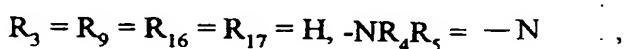
20

On traite 0,62 g du composé à l'EXEMPLE 2, étape A par 10 ml d'éthanol chlorhydrique saturé à -10°C. Après 24 heures à +4°C, on évapore à sec, puis on sèche sous vide. On obtient 0,8 g de produit non purifié sous forme de chlorhydrate.

C)



25



30

On dissout 0,8 g du composé préparé à l'étape ci-dessus dans 10 ml d'EtOH et on ajoute goutte à goutte 108 mg de 4-aminobutyronitrile dilué dans 10 ml d'EtOH. Le lendemain, on évapore à sec, reprend par MeOH puis on ajoute quelques gouttes d'éther chlorhydrique. Après évaporation à sec, on chromatographie sur silice en éluant par DCM/MeOH (90/10 ; v/v) pour obtenir 0,38 g du composé attendu, $F = 144^\circ\text{C}$.

35

$\text{MH}^+ : 665$

D)

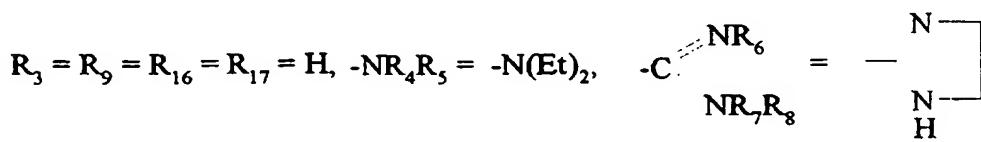
A 0°C, on verse 10 ml d'éthanol chlorhydrique saturé à -10°C sur 0,35 g du composé obtenu à l'étape précédente. On laisse au réfrigérateur une nuit. Le lendemain on évapore à sec et sèche sous vide en présence de KOH. Le produit obtenu (0,35 g) est dissout dans 80 ml d'éthanol ; on ajoute goutte à goutte 43 µl d'éthylène diamine dans 10 ml d'éthanol. Après une nuit sous agitation, on évapore à sec puis on effectue une chromatographie sur silice en éluant par un mélange DCM/MeOH (50/50 ; v/v). On obtient 0,075 g du composé attendu, F = 195°C.

MH⁺ : 708

10 RMN (DMSO + TFA) : 1,35-1,50 : m : 4H ; 1,80-2,00 : mt : 2H ; 2,40-3,20 : m : 10H ; 3,40 : mt : 2H ; 3,70 : s : 4H ; 4,40-4,70 : mt : 2H ; 6,70-8,05 : m : 16H.

EXEMPLE 42

15



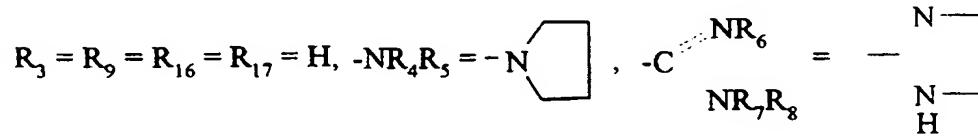
20

Ce composé est préparé en suivant le procédé décrit à l'EXAMPLE 12 à partir des composés des Préparations 1.9 et 3.2.

MH⁺ : 626

EXEMPLE 43

25

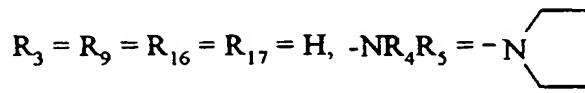


30

isomère (R,R).

A)

35



isomère (R,R).

5 On mélange 1,44 g du composé de la Préparation 1.13 dans 40 ml d'acétonitrile avec 700 µl de DIPEA et 1,81 g du composé de la Préparation 3.39. Le précipité formé est dissous dans du DCM puis lavé par $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$, une solution saturée de NaHCO_3 , une solution saturée de NaCl . On sèche et évapore à sec, le produit obtenu (1,57 g) est utilisé tel quel à l'étape suivante.

10 RMN (DMSO) : 1,40-1,60 : m ; 4H ; 2,20-3,10 : m : 8H ; 4,40 : qd : 1H ; 4,60 : qd : 1H ; 6,80-8,35 : m : 18H.

B)

15 On met en suspension 1 g du produit de l'étape précédente dans 30 ml d'éthanol anhydre saturé en HCl à 0°C et on laisse sous agitation 24 heures au réfrigérateur. On évapore à sec, sèche au dessicteur en présence de potasse. On place le produit dans 100 ml d'éthanol anhydre et on ajoute 273 µl de DIPEA et 136 µl d'éthylènediamine. Après 24 heures sous agitation à TA, on évapore à sec, reprend dans un mélange butanol/chloroforme/ HCl 1N (1/1/1 ; v/v/v). On décante puis on lave la phase organique par HCl 1N et évapore à sec. Le résidu est chromatographié sur Séphadex[®] LH 20 en éluant par MeOH. Le produit obtenu est traité par un mélange butanol/chloroforme/ HCl 1N (1/1/1 ; v/v/v) puis concentré. Après cristallisation par Et_2O , les cristaux sont essorés, lavés par Et_2O puis séchés. On obtient 198 mg du composé attendu.

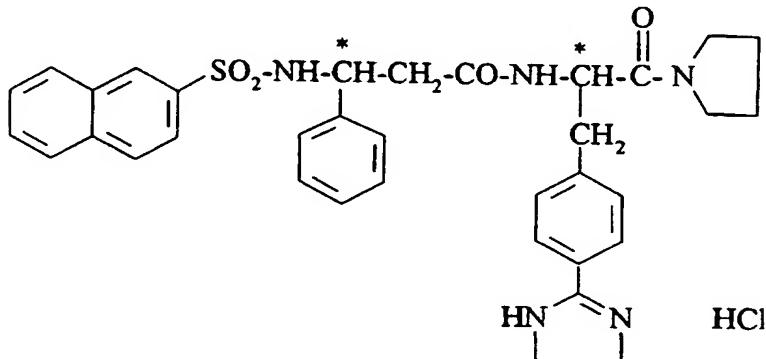
20 $\alpha_D^{25} = +38,1^\circ$ (c = 1, DMF)

$\text{MH}^+ : 624$

25 RMN (DMSO) : 1,50-1,75 : m : 4H ; 2,40-2,70 : mt : 2H ; 2,75-3,25 : m : 6H ; 4,05 : s : 4H ; 4,55 : qd : 1H ; 4,75 : qd : 1H ; 6,95-8,20 : m : 16H ; 8,50 : t : 2H ; 10,80 : se : 2H.

En utilisant le mode opératoire décrit à l'EXAMPLE 43 et dans les Préparations correspondantes, on prépare les différents isomères décrits dans le Tableau ci-après.

TABLEAU 13



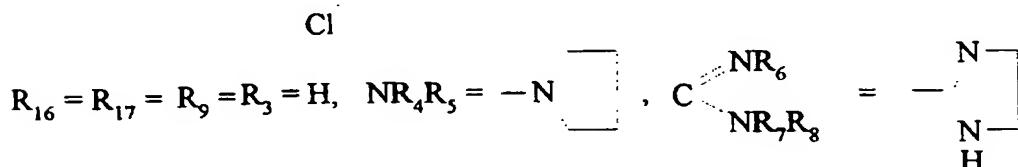
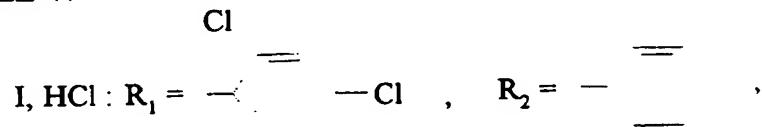
Exemple	Isomère	$\alpha_D^{25} = (c = 1, \text{DMF})$ F°C	MH ⁺
5 44	(S,S)	-41,9°	624
10 45	(R,S)	+42,2°	624
10 46	(S,R)	F = 195-201°C	624

15 RMN (DMSO) de l'EXEMPLE 44 : 1,50-1,75 : m : 4H ; 2,40-2,70 : mt : 2H ;
2,75-3,25 : m : 6H ; 4,05 : s : 4H ; 4,55 : qd : 1H ; 4,75 : qd : 1H ; 6,95-8,20 :
m: 16H ; 8,50 : t : 2H ; 10,80 : se : 2H.

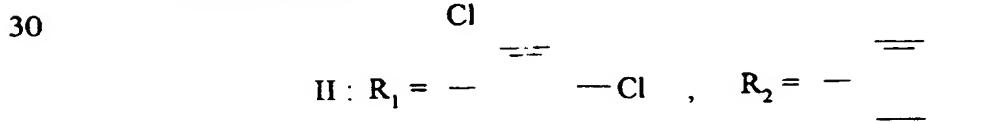
15 RMN (DMSO) de l'EXEMPLE 45 : 1,65-1,90 : m : 4H ; 2,40-3,45 : m : 8H ;
4,05 : s : 4H ; 4,55-4,85 : mt : 2H ; 6,95-8,25 : m : 16H ; 8,45 : t : 2H ; 10,80 :
se : 2H.

20 RMN (DMSO + TFA) de l'EXEMPLE 46 : 1,50-1,80 : m : 4H ; 2,25-2,95 :
m : 4H ; 3,00-3,40 : m : 4H ; 4,00 : s : 4H ; 4,30-4,75 : mt : 2H ; 6,80-8,15 : m :
16H.

EXEMPLE 47



isomère (R,R).



35 isomère (R,R).

Ces 2 composés sont préparés en 2 étapes successives en suivant le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 27, étapes C et D à partir du composé obtenu à la Préparation 4.2 et du chlorure de (2,4,6-trichlorophényl)sulfonyle.

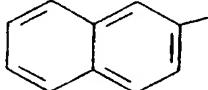
I : $\alpha_D^{25} = -24^\circ$ (c = 0,5 ; MeOH)

MH⁺ : 676 avec profil isotopique trichloré.

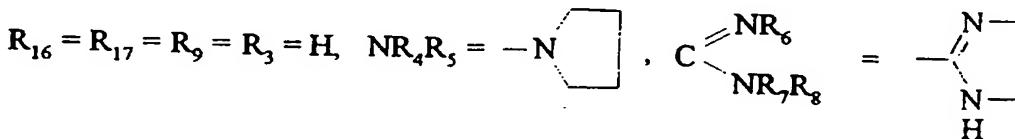
RMN (DMSO) : 1,50-1,65 : m : 4H ; 2,45-3,20 : m : 8H ; 3,95 : s : 4H ; 4,40-4,70 : mt : 2H ; 7,05 : s : 5H ; 7,45 : d : 2H ; 7,50 : s : 2H ; 7,90 : d : 2H ; 8,45 : d : 1H ; 8,80 : d : 1H ; 10,70 : se : 1H.

II : RMN (DMSO) : 1,50-1,60 : m : 4H ; 2,45-3,15 : m : 8H ; 4,40-4,55 : qd : 1H ; 4,60-4,75 : qd : 1H ; 7,05 : s : 5H ; 7,40 : d : 2H ; 7,50 : s : 2H ; 7,70 : d : 2H ; 8,40 : d : 1H ; 8,70 : d : 1H.

15

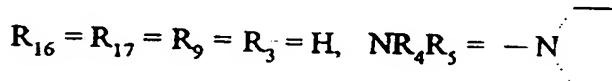
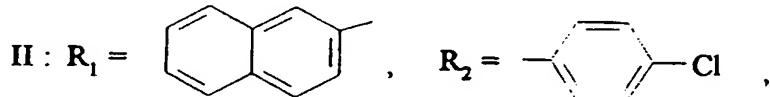
I, HCl : R₁ =  , R₂ =  ,

EXEMPLE 48



20

isomère (R,R)



25

isomère (R,R)

Ce composé est préparé en 2 étapes en suivant le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 43, à partir des composés des Préparations 3.43 et 1.13.

I : $\alpha_D^{25} = +57^\circ$ (c = 1 ; DMF)

30

MH⁺ : 658 et 660

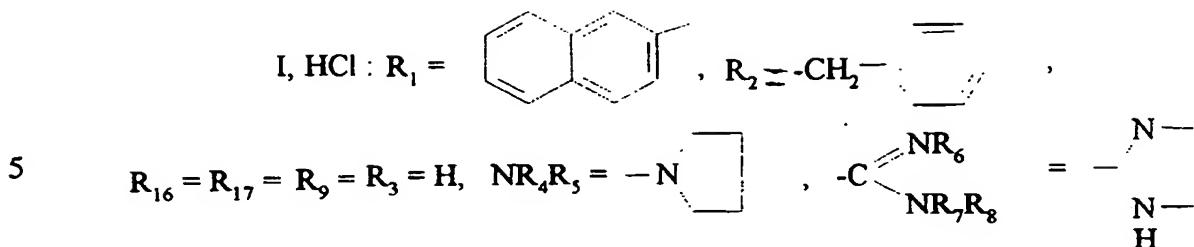
RMN (DMSO + TFA) : 1,40-1,60 : m : 4H ; 2,25-3,10 : m : 8H ; 3,95 : s : 4H ; 4,45-4,65 : mt : 2H ; 6,80-8,05 : m : 15H.

II : $\alpha_D^{25} = +61^\circ$ (c = 1 ; DMF)

35

RMN (DMSO) : 1,40-1,60 : m : 4H ; 2,25-3,10 : m : 8H ; 4,35-4,60 : mt : 2H ; 6,85-8,05 : m : 15H ; 8,25 : t : 2H.

EXEMPLE 49



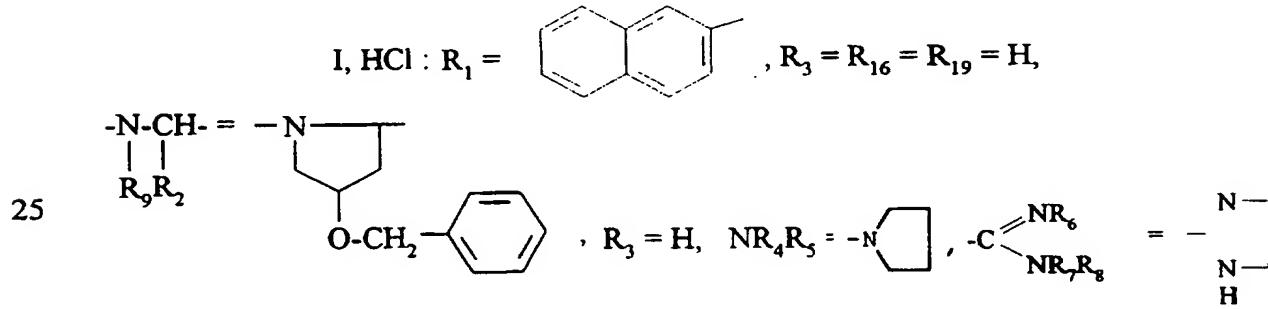
isomère (S), (R,S).

On mélange 800 mg du composé de la Préparation 1.2 dans 20 ml de DMF avec 10 250 µl de DIPEA et 933 mg du composé de la Préparation 3.45. Après une nuit sous agitation à TA, on dilue à l'éther puis on décante. La gomme formée est 15 triturée dans l'éther puis on chromatographie sur Séphadex[®] LH 20 en éluant par MeOH. Les bonnes fractions sont évaporées et le résidu est repris dans un mélange butanol/AcOEt/HCl 1N (1/1/1 ; v/v/v). La phase organique est décantée et évaporée à sec, le résidu est repris dans Et₂O, essoré et séché pour donner 770 mg du composé attendu.

MH⁺ : 638

RMN (DMSO + TFA) : 1,55-1,85 : m : 4H ; 2,05-3,50 : m : 11H ; 3,75 : s : 2H ; 4,00 : s : 2H ; 4,45-4,95 : mt : 1H ; 6,70-8,20 : m : 16H.

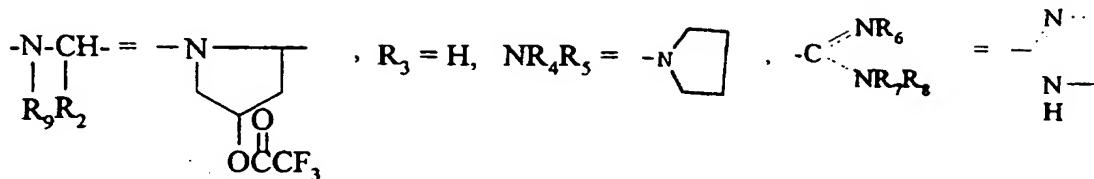
20 EXEMPLE 50



Ce composé est préparé à partir du composé de la Préparation 3.46 et du composé de la Préparation 1.2 en suivant le mode opératoire de l'EXEMPLE 5.

30 RMN (DMSO + TFA) : 1,5-1,8 : mt : 6H ; 2,7-3,6 : m : 6H ; 3,6 : mt : 3H ; 3,6-3,9 : mt 8H ; 4,6-4,8 : mt : 2H ; 6,5 : d : 2H ; 6,8-7 : m : 4H ; 7,4-8,1 : m : 8H
8,4 : d : 2H.

35 EXEMPLE 51

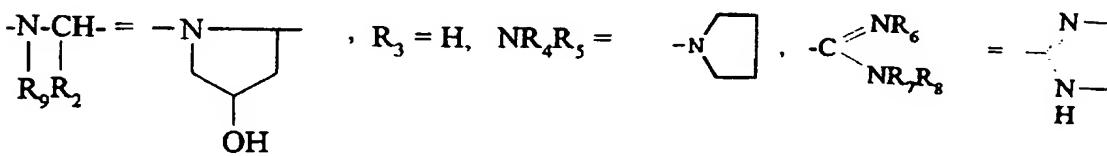


On dissout 0,4 g du composé obtenu à l'exemple précédent dans 8 ml de TFA et 0,2 ml de thioanisol. Après 24heures sous agitation à TA, on évapore puis le résidu est repris par Et₂O et essoré. On lave plusieurs fois à l'éther puis on sèche sur Na₂SO₄ pour obtenir 0,385 g du composé attendu.

MH⁺ : 700

RMN (DMSO + TFA) : 1,7-2,1 : mt : 6H ; 2,5 : d : 2H ; 2,9-3,7 : m : 13 H ; 3,7-4 : m : 13 H ; 4,8 : mt : 1H ; 5,3 : mt : 1H ; 7,2-8,3 : m : 10 H ; 8,5 : s : 1H.

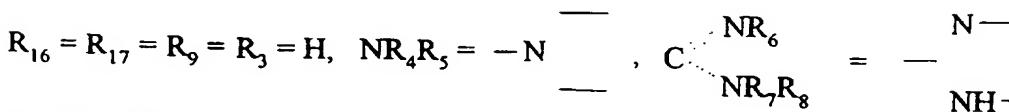
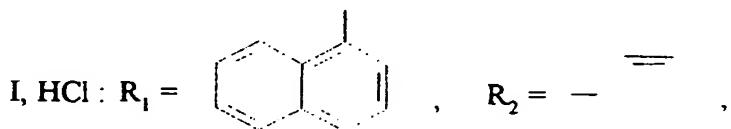
15 EXEMPLE 52



Le composé obtenu à l'exemple précédent est mis en solution dans 50 ml de MeOH contenant 0,106 g de KOH. Après 18 heures sous agitation à TA, on acidifie à pH = 2 par addition d'une solution saturée d'HCl gaz dans le dioxane. On évapore, reprend par 5 ml d'eau et triture. On essore, lave par de l'eau puis sèche pour obtenir 0,160 g du composé attendu.

MH⁺ = 604

EXEMPLE 53



35 isomère (R,R)

Ce composé est préparé selon le mode opératoire décrit à l'EXAMPLE 43 mais en utilisant le chlorure de napht-1-ylsulfonyle dans la Préparation 3.38.

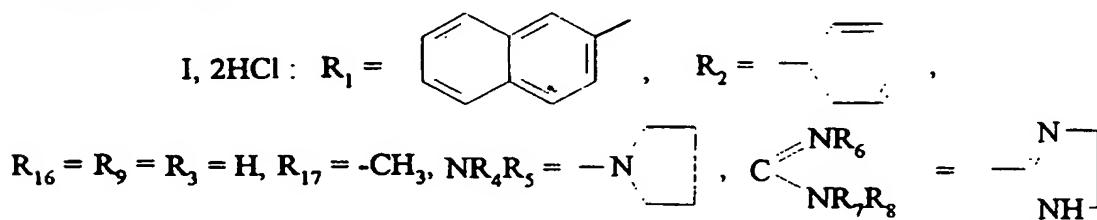
$\alpha_D^{25} = -18^\circ$ (c = 1 ; DMF)

5 $MH^+ : 624$

RMN (DMSO) : 1,50-1,75 : m : 4H ; 2,25-3,20 : m : 8H ; 4,05 : s : 4H ; 4,50-4,75 : mt : 2H ; 6,85-8,70 : m : 18H (16H aromatiques + 2H).

EXAMPLE 54

10



15

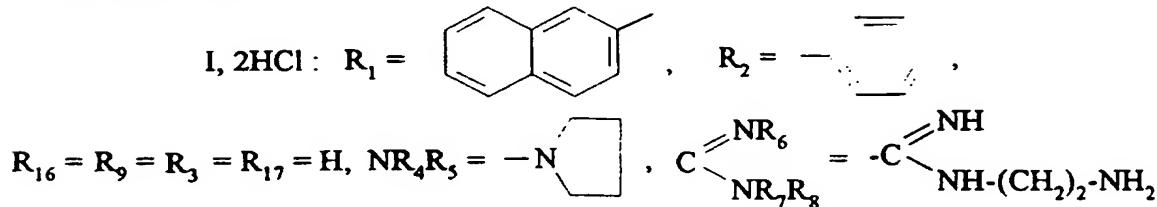
Ce produit est préparé en 2 étapes selon le mode opératoire décrit pour l'EXAMPLE 2 en utilisant les composés issus des Préparations 3.2 et 1.14.

$MH^+ : 638$

RMN (DMSO + TFA) : 0,95 : sd : 3H ; 1,30-1,60 : m : 4H ; 2,40-3,40 : m : 8H ; 4,00 : sd : 4H ; 4,75 : mt : 1H ; 6,65-8,15 : m : 16H.

EXAMPLE 55

20



25

isomère (R,R)

1,30 g du produit obtenu selon la mode opératoire de l'EXAMPLE 43, étape A sont agités pendant 18 heures à 4°C dans 45 ml de méthanol contenant 22 g d'HCl gaz. Le milieu réactionnel est concentré sous vide, réévaporé 2 fois par MeOH et le résidu séché sous vide en présence de KOH. A ce produit dissous dans 250 ml de méthanol on ajoute en 90 minutes 0,18 ml d'éthylènediamine diluée dans 15 ml de méthanol puis on agite encore 18 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous vide à 10 ml, on ajoute une solution Et₂O/HCl pour amener à pH = 3 et concentre à sec. Le résidu est purifié par chromatographie de partition sur Séphadex® G 25 en utilisant le système de solvants nBuOH/iPrOH/H₂O (4/0,2/5 ; v/v/v). On isole d'abord le produit avec l'amidine cyclisée (410 mg) telle que décrite à l'EXAMPLE 43 puis le produit avec l'amidine ouverte attendu (410 mg).

$$\alpha_D^{25} = + 37,6^\circ (c = 0,5 ; \text{DMF})$$

RMN (DMSO + TFA) : 1,50-1,70 : m : 4H ; 2,30-3,15 : m : 10H ; 3,70 : t : 2H ; 4,55 : t : 1H ; 4,70 : t : 1H ; 6,90-8,10 : m : 16H.

5

EXAMPLE 56 Gélule dosée à 10 mg

Composé de l'EXAMPLE 43 (poids exprimé en équivalent sous forme non salifiée)

10	Lactose monohydraté 200 mesh	QS
	Méthylhydroxypropylcellulose 6 mPa.s	3,0 mg
	Carboxyméthylcellulose sodique réticulée	4,5 mg
	Stéarate de magnésium	1,5 mg
	Eau purifiée pour granulation humide	
	Pour une gélule "blanc-opaque" taille n° 3 remplie à 150 mg	

15 **EXAMPLE 57 Comprimé nu sécable dosé à 50 mg**

Composé de l'EXAMPLE 43 (poids exprimé en équivalent sous forme non salifiée)

20	Lactose monohydraté 200 mesh	QS
	Cellulose microcristalline 50 µm	27,0 mg
	Méthylhydroxypropylcellulose 6 mPa.s	3,6 mg
	Carboxyméthylcellulose sodique réticulée	5,4 mg
	Stéarate de magnésium	1,8 mg
	Eau purifiée pour granulation humide	
	Pour un comprimé nu sécable terminé à 180 mg	

25 **EXAMPLE 58 Gélule dosée à 1mg**

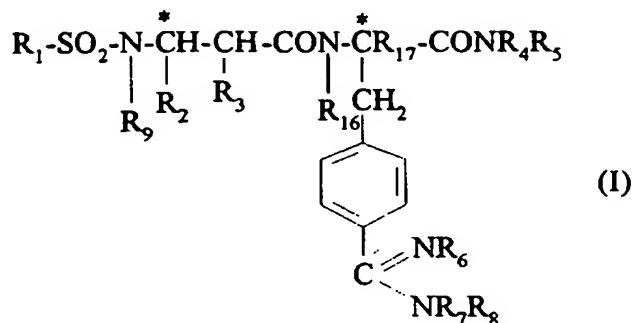
Composé de l'EXAMPLE 43 (poids exprimé en équivalent sous forme non salifiée)

30	Lactose monohydraté 200 mesh	QS
	Méthylhydroxypropylcellulose 6 mPa.s	3,0 mg
	Carboxyméthylcellulose sodique réticulée	4,5 mg
	Stéarate de magnésium	1,5 mg
	Eau purifiée pour granulation humide	
	Pour une gélule "blanc-opaque" taille n° 3 remplie à 100 mg.	

REVENDICATIONS

1. Un composé de formule :

5



10

dans laquelle :

15

- R_1 représente un phényle, un naphtyle, un tétrahydronaphtyle, un quinolyle, un isoquinolyle, lesdits cycles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par R_{10} ;

20

- R_2 représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R_{11} , un phényl($\text{C}_1\text{-C}_4$)alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois sur le phényle par R_{11} , un naphtyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R_{11} , un cyclohexyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R_{11} ;

25

- ou R_2 et R_9 sont liés ensemble et constituent un ($\text{C}_3\text{-C}_5$)alkylène non substitué ou substitué par R_{12} ou un ($\text{C}_2\text{-C}_4$)alkylène interrompu par un atome d'oxygène ou un atome de soufre et non substitué ou substitué par R_{12} ;

- ou R_2 et R_9 ensemble avec l'atome de carbone et l'atome d'azote auxquels ils sont liés constituent la tétrahydroisoquinoline non substituée ou substituée une ou plusieurs fois par un halogène, un hydroxy, un ($\text{C}_1\text{-C}_4$)alkyle, un ($\text{C}_1\text{-C}_4$)alcoxy, ou un benzyloxy ;

30

- R_3 représente l'hydrogène ou un hydroxy ;

- R_4 et R_5 représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un ($\text{C}_1\text{-C}_4$)alkyle ;

- ou R_4 et R_5 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipérid-1-yle, perhydroazépin-1-yle, morpholin-4-yle, 4-oxopipérid-1-yle, dihydropyrrol-1-yle, dihydroimidazol-2-yle, lesdits radicaux hétérocycliques étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par R_{13} ;

- R₆ représente l'hydrogène, R₆ peut également représenter R₈ lorsque R₇ est l'hydrogène ;

- R₇ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

- R₈ représente l'hydrogène; un benzyle non substitué ou substitué sur le phényle une ou plusieurs fois par R₁₃ ; ou un groupe ZR₁₄ ;

- ou R₇ et R₈ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi : pyrrolidin-1-yle, pipérid-1-yle, perhydroazépin-1-yle, morpholin-4-yle, tétrahydropyrimidin-2-yle, pipérazin-1-yle ou piperazin-1-yle substitué en position 4 par un (C₁-C₄)alkyle ou un benzyle ;

- ou, lorsque R₇ est l'hydrogène, R₆ et R₈ sont liés ensemble pour former un (C₂-C₄)alkylène non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₄)alkyle ;

- R₉ représente l'hydrogène, un (C₁-C₄)alkyle ou un phényl(C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué sur le phényle une ou plusieurs fois par R₁₁ ;

- R₁₀ représente un halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un hydroxy, un amino, un (C₁-C₄)alkylamino ou un di(C₁-C₄)alkylamino ;

- R₁₁ représente un halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un trifluorométhyle, un phényle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy ou un benzyloxy ;

- ou R₁₁ est en position ortho du phényle représentant R₂ et forme avec R₃ un groupe méthylène ou un groupe éthylène ;

- ou R₁₁ est en position ortho du phényle représentant R₂ et forme avec R₉ un groupe méthylène ou un groupe éthylène ;

- R₁₂ représente un halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un benzyloxy, un oxo, un phényle, un acétyloxy ou un trifluoroacétyloxy ;

- R₁₃ représente un (C₁-C₄)alkyle, un halogène ou un hydroxy ;

- R₁₄ représente un méthyle, un amino, un (C₁-C₄)alkylamino, un di(C₁-C₄)alkylamino, un tri(C₁-C₄)alkylammonium, un amidino, un (C₁-C₄)alkylamidino, un guanidino, un (C₁-C₄)alkylguanidino, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alcoxy carbonyle, un groupe AlkN(R₁₅)Alk'N(R'₁₅)₂, ou un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle, perhydroazépin-1-yle, pyridyle, imidazolyle, dihydroimidazolyle, imidazolidinyle, pyrimidinyle, et indolyle ;

- R₁₅ et R'₁₅ représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

- R₁₆ représente l'hydrogène ou un méthyle, ou R₁₆ forme avec R₉ un groupe méthylène ;

- R₁₇ représente l'hydrogène ou un méthyle ;

- Alk et Alk' représentent indépendamment l'un de l'autre un (C₁-C₄)alkylène ;

5 - Z représente un (C₂-C₁₂)alkylène ou un (C₁-C₆)alkylène interrompu ou substitué par un (C₅-C₇)cycloalkyle ou par un phényle ;

- C* représente un atome de carbone asymétrique ;

ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

2. Un composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle :

10 - R₁ représente un phényle, un naphtyle, un tétrahydronaphtyle, un quinolyle, un isoquinolyle, lesdits cycles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par R₁₀ ;

- R₂ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R₁₁, un phényl(C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois sur le phényle par R₁₁ ou un naphtyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R₁₁ ;

15 - ou R₂ et R₉ sont liés ensemble et constituent un (C₃-C₅)alkylène non substitué ou substitué par R₁₂ ou un (C₂-C₄)alkylène interrompu par un atome d'oxygène ou un atome de soufre et non substitué ou substitué par R₁₂ ;

- ou R₂ et R₉ ensemble avec l'atome de carbone et l'atome d'azote auxquels ils sont liés constituent la tétrahydroisoquinoline non substituée ou substituée une ou plusieurs fois par un halogène, un hydroxy, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy ou un benzyloxy ;

20 - R₃ représente l'hydrogène ou un hydroxy ;

- R₄ et R₅ représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

- ou R₄ et R₅ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipérid-1-yle, perhydroazépin-1-yle, morpholin-4-yle, 4-oxopipérid-1-yle, lesdits radicaux hétérocycliques étant non substitués ou substitués par R₁₃ ;

25 - R₆ représente l'hydrogène, R₆ peut également représenter R₈ lorsque R₇ est l'hydrogène ;

- R₇ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

- R₈ représente l'hydrogène; un benzyle non substitué ou substitué sur le phényle une ou plusieurs fois par R₁₃ ; ou un groupe ZR₁₄ ;

5 - ou R₇ et R₈ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi : pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle, perhydroazépin-1-yle, morpholin-4-yle, pipérazin-1-yle ou piperazin-1-yle substitué en position 4 par un (C₁-C₄)alkyle ou un benzyle ;

10 - ou, lorsque R₇ est l'hydrogène, R₆ et R₈ sont liés ensemble pour former un (C₂-C₄)alkylène non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₄)alkyle ;

15 - R₉ représente l'hydrogène, un (C₁-C₄)alkyle ou un phényl(C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué sur le phényle une ou plusieurs fois par R₁₁ ;

20 - R₁₀ représente un halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un hydroxy, un amino, un (C₁-C₄)alkylamino ou un di(C₁-C₄)alkylamino ;

25 - R₁₁ représente un halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy ou un benzyloxy ;

30 - R₁₂ représente un halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un benzyloxy, un oxo ou un phényle ;

- R₁₃ représente un (C₁-C₄)alkyle, un halogène ou un hydroxy ;

- R₁₄ représente un méthyle, un amino, un (C₁-C₄)alkylamino, un di(C₁-C₄)alkylamino, un tri(C₁-C₄)alkylammonium, un amidino, un (C₁-C₄)alkylamidino, un guanidino, un (C₁-C₄)alkylguanidino, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, un groupe AlkN(R₁₅)Alk'N(R'₁₅)₂, ou un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle, perhydroazépin-1-yle, pyridyle, imidazolyle, dihydroimidazolyle, imidazolidinyle, pyrimidinyle, et indolyle ;

35 - R₁₅ et R'₁₅ représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

- R₁₆ représente l'hydrogène ;

- R₁₇ représente l'hydrogène ;

- Alk et Alk' représentent indépendamment l'un de l'autre un (C₁-C₄)alkylène ;

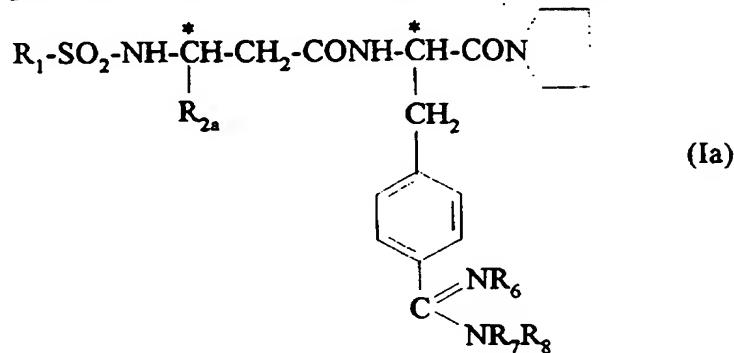
- Z représente un (C₂-C₁₂)alkylène ou un (C₁-C₆)alkylène interrompu ou substitué par un (C₅-C₇)cycloalkyle ou par un phényle ; ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

3. Un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 répondant à au moins l'une des conditions suivantes :

35 a - R₁ représente un naphtyle, un quinolyle ou un trichlorophényle ; R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₆ et R₁₇ étant tels que définis à la revendication 1 ;

b - R_2 représente un phényle non substitué ou substitué par R_{11} ; R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{16} et R_{17} étant tels que définis à la revendication 1;
 c - NR_4R_5 représente un groupe pyrrolidin-1-yle, R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{16} et R_{17} étant tels que définis à la revendication 1;
 5 d - $C(NR_6)NR_7R_8$ représente un 4,5-dihydroimidazol-2-yle ; R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_9 , R_{16} et R_{17} étant tels que définis à la revendication 1;
 e - $R_3 = R_9 = R_{16} = R_{17} = H$, R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , et R_8 , étant tels que définis à la revendication 1;
 ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

10 4. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3 de formule :

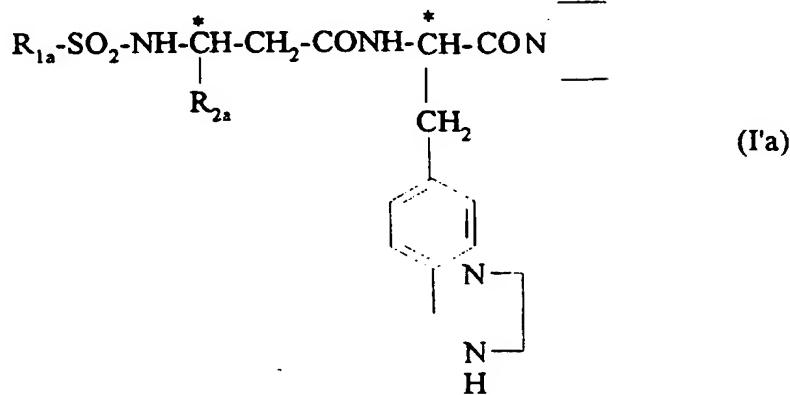


15

dans laquelle :

20 - R_{2a} représente un phényle non substitué ou substitué en position meta ou para par R_{11} ; un napht-1-yle ou un napht-2-yle ;
 - R_1 , R_6 , R_7 , R_8 et R_{11} sont tels que définis dans la revendication 1 pour (I) ;
 ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

25 5. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 3 ou 4 de formule
 :
 30



35

dans laquelle :

- R_{1a} représente un napht-1-yle, un napht-2-yle, un 2, 4, 6-trichlorophényle ou un quinol-2-yle ;

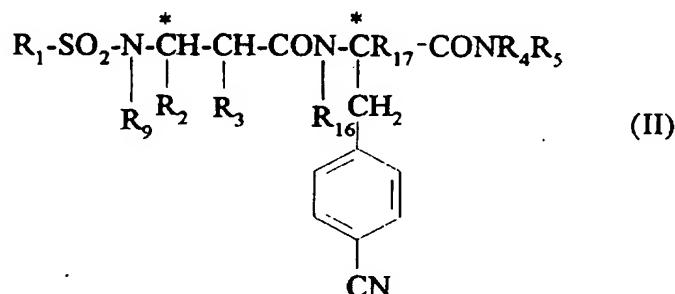
- R_{2a} est tel que défini dans la revendication 4 pour (Ia) ; ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

5 6. Un composé de formule (I'a) selon la revendication 5 dans laquelle R_{2a} est un phényle non substitué ou substitué en position méta ou en position para par R_{11} .

7. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 présentant une isomérie (R, R) sur les atomes de carbone marqués C^* .

10 8. Un procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que :

a1) on traite un composé de formule :



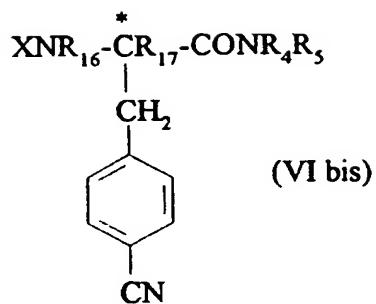
15 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_9 , R_{16} , R_{17} et C^* ont les définitions données dans la revendication 1 pour (I), sous forme d'un énantiomère pur ou d'un mélange d'isomères en proportions quelconques, avec un alcool de formule $R\text{-OH}$ dans laquelle R représente un ($C_1\text{-}C_4$)alkyle, en milieu acide, pour former un imidate intermédiaire sur lequel on fait réagir une amine de formule HNR_7R_8 (III) ou une diamine de formule $\text{H}_2\text{NR}_6\text{R}_8\text{NH}_2$ (IV) dans lesquelles R_6 , R_7 , R_8 ont les définitions données dans la revendication 1 pour (I) ;

20 b1) on isole le composé de formule (I) ainsi obtenu sous forme de base ou de sel,

c1) le cas échéant, on prépare un autre sel du composé de formule (I).

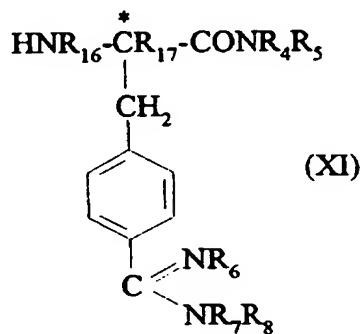
25 9. Un procédé pour la préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

30 a2) on traite un composé de formule :

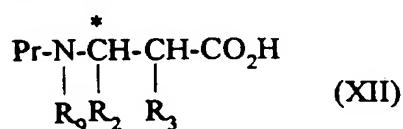


dans laquelle X représente l'hydrogène ou un groupe Boc, et R₄, R₅ et C* sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1, sous forme d'un énantiomère pur ou d'un mélange d'isomères en proportions quelconques, avec un alcool de formule R-OH dans laquelle R représente un (C₁-C₄)alkyle, en milieu acide, pour former un imidate intermédiaire sur lequel on fait réagir une amine de formule HNR₇R₈ (III) ou une diamine de formule H₂NR₆R₈NH₂ (IV) dans lesquelles R₆, R₇, R₈ ont les définitions données pour (I) dans la revendication 1 :

b2) on effectue le couplage du composé ainsi obtenu de formule :

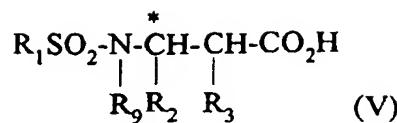


- soit avec un composé de formule :



dans laquelle R₂, R₃ et R₉ sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 et Pr représente un groupement protecteur, puis, après déprotection de l'amine en milieu acide, on fait agir un halogénure de sulfonyle de formule R₁SO₂Hal dans laquelle R₁ est tel que défini pour (I) dans la revendication 1 et Hal représente un halogène, par exemple le chlore ;

- soit avec un composé de formule :

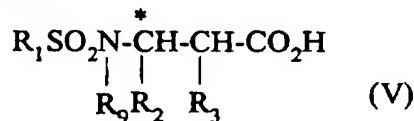


5 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_9 sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 :

c2) on isole le composé de formule (I) ainsi obtenu sous forme de base ou de sel;

d2) le cas échéant, on prépare un autre sel du composé de formule (I).

10 10 Un composé de formule :

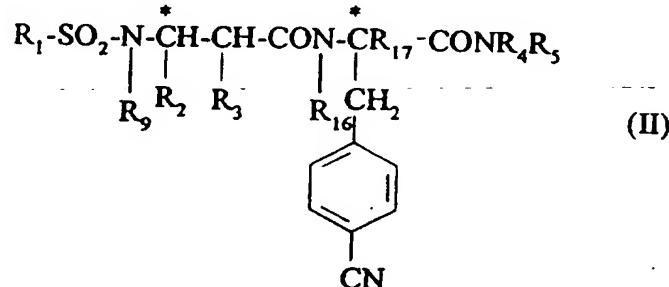


15 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_9 et C^* sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1,

étant entendu que

- lorsque R_1 représente phényle ou p-tolyle et R_3 représente l'hydrogène, alors R_2 et R_9 ensemble avec les atomes de carbone et d'azote auxquels ils sont liés, ne représentent ni pyrrolidinyle, ni 6,7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, et,
- lorsque R_1 représente p-tolyle et R_9 représente l'hydrogène, alors R_2 ne représente pas un phényle non substitué.

20 11 Un composé de formule :

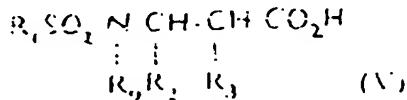


25 30 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_9 , R_{16} , R_{17} et C^* ont les définitions données pour (I), dans la revendication 1.

35 12. Composition pharmaceutique comprenant en tant que principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

REVENDICATIONS MODIFIEES

[reçues par le Bureau international le 26 mai 1997 (26.05.97); revendication 10 modifiée; nouvelle revendication 11 ajoutée; revendications 11 et 12 renumérotées 12 et 13; autres revendications inchangées (2 pages)]



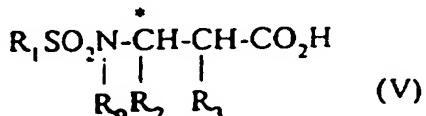
5

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_9 sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 :

c2) on isole le composé de formule (I) ainsi obtenu sous forme de base ou de sel;

10 d2) le cas échéant, on prépare un autre sel du composé de formule (I).

10. Un composé de formule :



15 dans laquelle R_1 représente un phényle, un naphtyle, un tétrahydronaphtyle, un quinolyle, un isoquinolyle, lesdits cycles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par R_{10} ; à condition que R_1 ne représente pas p-tolyle; R_2 , R_3 , R_9 et C' sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1,

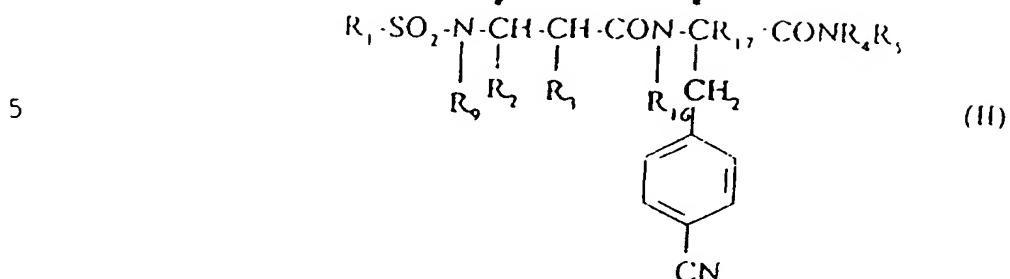
20 étant entendu que

- lorsque R_1 représente phényle et R_3 représente l'hydrogène, alors R_2 et R_9 ensemble avec les atomes de carbone et d'azote auxquels ils sont liés, ne représentent ni pyrrolidinyle, ni 6,7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle.

25 11 Composé, de formule V, selon la revendication 10 dans lequel R_1 représente naphtyle, quinolyle ou trichlorophényle et R_3 représente un atome d'hydrogène, R_2 , R_9 et C' étant tels que définis à la revendication 10.

93

12. Un composé de formule :



10 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_9 , R_{16} , R_{17} , et C ont les définitions données pour (I), dans la revendication 1.

13. Composition pharmaceutique comprenant en tant que principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

II. National Application No

PCT/FR 97/00026

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6	C07D233/26	A61K31/415	C07D295/18	C07C311/19	C07D233/24
	C07D239/06	C07D401/12	C07D403/10	C07D403/12	C07D207/48
	C07D215/36	C07C311/20			

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and (IPC)

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme GmbH, Frankfurt DE XP002028232</p> <p>* voir BRN = 7386598 *</p> <p>& JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, no. 19, 1995, LETCHWORTH GB, pages 2439-2446,</p> <p>---</p>	10
X	<p>DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme, Frankfurt DE XP002028233</p> <p>* voir BRN = 5882025 *</p> <p>& TETRAHEDRON LETTERS, vol. 34, no. 7, 1993, OXFORD GB, pages 1111-1114,</p> <p>---</p>	10
		-/-



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

2

Date of the actual completion of the international search

25 March 1997

Date of mailing of the international search report

07.04.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk.
 Tel. (- 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Fink, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

I. National Application No

PCT/FR 97/00026

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme, Frankfurt DE XP002028234 * voir BRN = 6613232 * & TETRAHEDRON LETTERS, vol. 34, no. 47, 1993, OXFORD GB, pages 7557-7560, ---	10
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme, Frankfurt DE XP002028235 * voir BRN = 4939882 * & CHEMISCHE BERICHTE, vol. 95, 1962, WEINHEIM DE, pages 1009-1015, ---	10
A	EXP. OPIN. THER. PATENTS, vol. 5, no. 4, April 1995, pages 331-339, XP002014976 J.E. BURKE ET AL.: "Bradykinin receptor antagonists" cited in the application see the whole document -----	1-7,12

2

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Langue internationale No

PCT/FR 97/00026

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE					
CIB 6 C07D233/26 A61K31/415 C07D295/18 C07C311/19 C07D233/24					
C07D239/06 C07D401/12 C07D403/10 C07D403/12 C07D207/48					
C07D215/36 C07C311/20					

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porte la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme GmbH, Frankfurt DE XP002028232 * voir BRN = 7386598 *</p> <p>& JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, no. 19, 1995, LETCHWORTH GB, pages 2439-2446,</p> <p>---</p>	10
X	<p>DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme, Frankfurt DE XP002028233 * voir BRN = 5882025 *</p> <p>& TETRAHEDRON LETTERS, vol. 34, no. 7, 1993, OXFORD GB, pages 1111-1114,</p> <p>---</p>	10
		-/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou être pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventée par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventée lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

2

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
25 Mars 1997	07.04.97
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Fink, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

La demande internationale No
PCT/FR 97/00026

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme, Frankfurt DE XP002028234 * voir BRN = 6613232 *</p> <p>& TETRAHEDRON LETTERS, vol. 34, no. 47, 1993, OXFORD GB, pages 7557-7560,</p> <p>---</p>	10
X	<p>DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme, Frankfurt DE XP002028235 * voir BRN = 4939882 *</p> <p>& CHEMISCHE BERICHTE, vol. 95, 1962, WEINHEIM DE, pages 1009-1015,</p> <p>---</p>	10
A	<p>EXP. OPIN. THER. PATENTS, vol. 5, no. 4, Avril 1995, pages 331-339, XP002014976</p> <p>J.E. BURKE ET AL.: "Bradykinin receptor antagonists" cité dans la demande voir le document en entier</p> <p>-----</p>	1-7,12

2

